フォルテオ皮下注キット600μg
フォルテオ皮下注カート600μg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本イーライリリー株式会社にあります。
当該製品の適正使用の利用目的以外の営利目的に本資料を利用することは出来ません。

日本イーライリリー株式会社

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.4　特許状況

日本イーライリリー株式会社

目次

1.4 特許状況 1
1.4.1 [redacted]特許 1
1.4.2 [redacted]特許 1

1.4 特許状況

[redacted]

1.4.1 [redacted]

[redacted]

1.4.2 [redacted]

[redacted]

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本イーライリリー株式会社

目次

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯 1
1.5.1 はじめに 1
1.5.2 起原又は発見の経緯 3
1.5.2.1 非臨床試験の概略 3
1.5.2.2 臨床薬理試験の概略 4
1.5.2.3 臨床試験の概略 4
1.5.2.3.1 外国における開発の経緯 4
1.5.2.3.2 国内における開発の経緯 5
1.5.2.3.2.1 初回治験相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 6
1.5.2.3.2.2 国内における第 I 相単回投与試験（GHCO 試験）（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月） 6
1.5.2.3.2.3 後期第Ⅱ相試験開始前相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 6
1.5.2.3.2.4 後期第 II 相試験（GHCS 試験）（2005 年 4 月～2006 年 3 月） 7
1.5.2.3.2.5 後期第 II 相試験終了後相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日） 7
1.5.2.3.2.6 第 III 相試験（GHDB 試験）（2007 年 2 月 ～ 2009 年 9 月） 8
1.5.2.4 製剤開発の経緯 9
1.5.3 テリパラチドの特長及び有用性 10
1.5.3.1 臨床成績からみた特徴及び有用性 10
1.5.3.2 外国臨床データの利用計画及び臨床データパッケージ 12
1.5.4 参考文献 13

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 はじめに

骨粗鬆症とは、骨強度の低下により骨の脆弱性が高まり骨折しやすくなった状態である。骨粗鬆症は従来、骨密度（以下、BMD とする）の減少及び骨微細構造の破綻により骨の脆弱化が起こり、骨折の危険性が高まった状態と定義されてきた。しかし、骨強度の低下には BMD の低下に加えて骨質の劣化も重要な役割を果たすことが明らかとなり、2000 年に米国国立衛生研究所（以下、NIH とする）で開催されたコンセンサス会議において、「骨強度の低下を特徴とし、骨折のリスクが増大しやすくなる骨格疾患」と定義された。また、骨強度のほぼ 70%は BMD で、残りの 30%は骨質、すなわち骨微細構造、微細損傷（微細骨折）の集積、骨代謝回転及び石灰化などにより説明されることが示され、骨粗鬆症において「骨強度の低下」と「骨折の危険性の増加」の 2 点が重視されるようになった（NIH 2000）。

骨粗鬆症の診断基準は、1994 年に世界保健機構が提案した BMD を指標とした診断基準が国際的に広く用いられているが、日本では原則として BMD と骨折の両者を指標とした診断基準が用いられている。日本の原発性骨粗鬆症の診断基準は、二重 X 線吸収法による BMD の測定値及び脆弱性骨折の有無により設定されている。本診断基準によると、低 BMD を原因とする脆弱性骨折があるものはすべて骨粗鬆症とし、脆弱性骨折のない場合は、BMD が若年成人平均値（20~44 歳）の 70%未満を骨粗鬆症と診断する（折茂ほか 2001）。診断には BMD の値を用いるが、BMD の測定または評価が困難な場合には、脊椎 X 線像を用いて評価する。

骨粗鬆症の診断は、上記の通り BMD 及び脊椎 X 線像を基準に行われる。その一方で、治療介入の基準として、臨床的危険因子を考慮して骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を判定しようという検討は、世界的な動きとなりつつある。骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を判別するための危険因子としては、低 BMD、年齢、既存骨折、ステロイド使用などが知られている。すなわち、BMD が極端に低下している低 BMD の患者並びに同じ BMD を示していても高齢者及び既存骨折などの危険因子を有する患者においては骨折の危険性が高くなると報告されている（Kanis et al. 2005; Fujiwara et al. 2003）。

骨折は重篤度と頻度から最大の骨粗鬆症の合併症である。骨粗鬆症で最も高頻度に生じる椎体骨折は慢性疼痛、脊椎変形による逆流性食道炎や呼吸機能低下などの機能障害などにより生活の質（以下、QOL とする）のみならず生命予後をも悪化させることが明らかとなってきている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版; Kanis et al. 2004b）。一方、大腿骨頸部骨折は生命予後に最も影響する骨粗鬆症合併症であり、大腿骨頸部骨折後の死亡率は高い（Cauley et al. 2000）。また、生存した患者においても自立機能の障害を引き起こし、寝たきりなどを含め高齢者の QOL を著しく低下させる原因となっている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版; 厚生労働省 2008）。

骨粗鬆症治療の目的は骨折の予防である。骨折予防の治療に緊急性を要する骨折の危険性が高い骨粗鬆症患者に対して、早期かつ有効な治療介入を行い効率的な骨折予防をすることは、骨粗鬆症患者の骨折後の生命、自立機能、QOL の維持につながり、ここに

骨粗鬆症の治療の目的と意義があると考えられている（藤原 2007; 骨粗鬆症検診・保健指導マニュアル 2009）。

日本における骨粗鬆症患者は、高齢化社会の進展とともに増加し、その数は約 1,100 万人と推定されている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版）。骨粗鬆症に関する疫学調査より、日本の骨粗鬆症の有病率は 50 歳以上の女性では 24%、50 歳以上の男性では 4%であることが報告されている。また、年齢別の有病率としては、50 歳代 7%、60 歳代 30%、70 歳代 37%、80 歳代 42%と、年齢が高くなるに従って有病率も上昇することが確認されている（藤原ほか 1997）。

骨粗鬆症が進行すると骨折の危険性が上昇するが、中でも大腿骨頸部骨折は生命予後に最も影響する骨粗鬆症合併症である。日本における大腿骨頸部骨折は、年間に 12 万件を超えると推定され、このうち約 10%は 1 年以内に死亡し、約 30%は日常生活活動が低下すると考えられている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版）。この大腿骨頸部骨折全体の治療費は 1 年間で 1,700 億円、介護費用は 4,400 億円にも上ると推測されており（吉村 2005）、高齢者人口の増加に伴い、大腿骨頸部骨折による膨大な医療費及び介護費の出費は今後も増大することが懸念される（Hagino et al. 2009）。

また、日本における椎体骨折については、70 歳代前半の 25%、80 歳以上の 43%が椎体骨折を有していると報告されている（Ross et al. 1995）。椎体骨折に関しても周囲椎体の骨折連鎖を引き起こすことによる脊椎変形・姿勢異常、更にはこれに伴う消化器系や呼吸器系の機能障害などにより、QOL の大幅な低下を引き起こすことが明らかとなってきている（骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版）。

日本の総人口に占める 65 歳以上の高齢者の割合である高齢化率は上昇しつつあることから、骨粗鬆症の有病率が短期間で低下に転じるとは考えにくく、超高齢社会を前にして、骨粗鬆症による骨折の防止、すなわち骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の治療は、医療のみならず社会的にも急務の課題であることは明白である。

日本における現在の骨粗鬆症の薬物治療としては、主に骨吸収抑制剤及びカルシウム代謝改善剤が使用されている。骨吸収抑制剤としては、ビスフォスフォネート製剤、女性ホルモン製剤、選択的エストロゲン受容体モジュレーター（以下、SERM とする）製剤、カルシトニン製剤及びイプリフラボン製剤があり、カルシウム代謝改善剤として活性型ビタミン D_3 製剤が挙げられる。

骨粗鬆症に対して使用されている主な薬剤である骨吸収抑制剤（ビスフォスフォネート、SERM など）は、破骨細胞による骨吸収を抑制することにより BMD を増加あるいは BMD の減少を防ぎ、骨折の発生を減少させる。既存の骨粗鬆症治療薬では 3 年間の投与により椎体及び非椎体骨折の発生率が減少することなどが示されているが、短期間での骨折発生抑制効果や骨微細構造の再構築作用はなく、骨折の防止を目的とした治療を急務とする骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対しては不十分であると考えられる。今後増加が見込まれる骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の骨折の予防を確実なものにするためには、更に短期間で有効な骨折抑制効果を有する薬剤が必要と考えられる。

ヒト副甲状腺ホルモン（以下、PTH とする）は間欠投与により骨形成促進作用を発揮することが知られている。今回承認申請する LY333334〔テリパラチド（遺伝子組換

え）、以下、テリパラチドとする〕は、イーライリリー・アンド・カンパニーが開発した遺伝子組換え PTH（1-34）製剤であり、PTH の活性部分である N 端側 34 個のアミノ酸で構成されている。テリパラチドは、1 日 1 回皮下投与することにより骨形成を促進し、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における BMD を速やかに増加させ、骨微細構造を再構築することにより優れた骨折抑制効果を発揮する、新しい骨粗鬆症治療剤である。

テリパラチドは既存薬にはない骨形成作用を有し、高い BMD 増加作用、骨微細構造の再構築作用、その結果の優れた骨折発生抑制効果を発揮することから、従来の薬剤では十分な効果が得られないような、著しい BMD 低下症例や既に骨微細構造の破綻をきたした症例など、特に骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対して非常に有用な薬剤となることが想定される。また、これらの効果が短期間で得られることから、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者における第一選択薬になると考える。以上のことから、「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を効能・効果として承認申請を行うものである。

1.5.2　起原又は発見の経緯

開発の経緯を図 1.5-1 に示し、以下にその経緯と非臨床並びに臨床試験成績の概略について記載する（図 1.5-1 参照）。

1.5.2.1　非臨床試験の概略

非臨床試験は 19[redacted] 年 [redacted] 月から 20[redacted] 年 [redacted] 月にかけて実施した。

効力を裏付ける試験では、PTH 及び PTH フラグメントの作用機序及び骨形成促進作用に関し既に多くの科学情報が得られているため、テリパラチドに関する骨粗鬆症モデルを用いた薬効薬理試験はおこなったが、作用機序に関する試験は実施しなかった。安全性薬理試験として心血管系に関する試験、一般症状・中枢神経系に関する試験を実施した。呼吸に対する影響は一般症状・中枢神経系に関する安全性薬理試験及びサルの反復投与毒性試験で評価した。また、薬物動態試験としてはテリパラチドが蛋白製剤であるため吸収に関する試験のみ行い、分布、代謝及び排泄に関する各試験は実施しなかった。テリパラチドは臨床において 3 ヵ月を超える長期間の使用が予定されていることから、毒性試験としてラットで最長 6 ヵ月、サルで最長 1 年間の反復投与毒性試験及びラットがん原性試験並びに一連の生殖発生毒性試験を実施した。ラットがん原性試験において骨肉腫が生じたため、骨腫瘍の誘発と病因への投与期間及び投与開始時齢の関与を明らかにする目的でラットがん原性追加試験を、またテリパラチド投与により骨組織に増殖性病変が発生する可能性を霊長類で検討する目的で、サル 18 ヵ月間投与及び 3 年間休薬試験を実施した。更に、サル反復投与試験において腎臓病変が生じたことから、サル腎所見に関する特別試験も追加で実施した。胚・胎児発生に関する試験では、予備試験でウサギが不適切な種である可能性が考えられたことから、ラット及びマウスを用いた。試験実施当時に有効であったガイドラインを参考に一連の遺伝毒性試験を実施したが、テリパラチドは天然型アミノ酸のみから構成されることから、これらの遺伝毒性試験の意義は低いと考えられた。

1.5.2.2 臨床薬理試験の概略

臨床薬理試験は 19[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にかけて実施した。

日本人及び外国人の閉経後女性を対象とした第 I 相試験の GHCO 試験において、テリパラチドを単回皮下投与したとき、テリパラチドは投与後すぐに最高血清中濃度（C_{max}）に到達した後、速やかに 1 相性に消失した。日本人及び外国人のいずれにおいても、テリパラチド皮下投与後の血清中テリパラチド濃度-時間曲線下面積（AUC）及び C_{max} は投与量の増加にしたがって増加した。また、テリパラチドを 1 日 1 回 14 日間反復投与したとき蓄積性は認められなかった（GHAD 試験）。

日本人にテリパラチド 40 μg を単回投与したときの C_{max} 及び AUC の平均値は、外国人の値と比べてそれぞれ約 30%及び 40%高値であった。それぞれのパラメータを体重で補正することにより、C_{max} 及び AUC の平均値は日本人と外国人でほぼ同様となったことから、日本人と外国人における薬物動態の違いは体重の違いにより説明できると考えられた（第 2.7.2.2.2.1 項参照）。また、日本人と外国人において安全性の結果に差は認められなかったことから（第 2.7.4.2.1.1.11.1 項参照）、体重の違いによる投与量調節は必要ないと考えられた。

日本人女性（GHCS 試験）、外国人女性（GHAC 試験）、外国人男性（GHAJ 試験）を対象に母集団解析の手法を用いてテリパラチドの薬物動態を検討したところ、いずれの被験者集団においても、テリパラチドは皮下投与後すぐに吸収され、速やかに消失することが示された。母集団薬物動態解析の結果から、体重、投与部位などのいくつかの患者因子がテリパラチドの薬物動態に対する有意な共変量として検出された。しかし、いずれの患者因子も、テリパラチドの薬物動態に及ぼす影響は小さく、臨床上問題とならないと考えられた。また、年齢、喫煙や飲酒などの因子については、テリパラチドの薬物動態に対する有意な影響が認められず、これらの要因を考慮せずに投与することが可能であることが示唆された。

重度の腎障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以下）にテリパラチド 40 μg を単回皮下投与したとき、腎機能が正常な被験者と比べて $AUC_{0-\infty}$及び $t_{1/2}$ が増加した。重度の腎障害を有する患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められているため、慎重に投与する必要がある（GHAW 試験）。

テリパラチドとの薬物動態学的相互作用については、フロセミド及びジゴキシンについて検討し、薬力学的相互作用については β 遮断薬、カルシウム拮抗薬、フロセミド、ヒドロクロロチアジド、ジゴキシンについて検討を行った。フロセミド、ジゴキシン、カルシウム拮抗薬、β 遮断薬又はヒドロクロロチアジドとテリパラチドを併用したとき、いずれの薬剤においてもテリパラチドとの薬物相互作用は認められなかった。したがって、これらの薬剤と併用するとき、投与量調整の必要はないと考えられた。

1.5.2.3 臨床試験の概略

1.5.2.3.1 外国における開発の経緯

外国における臨床試験は 19[redacted]年[redacted]月から 20[redacted]年[redacted]月にかけて実施した。

テリパラチドは、イーライリリー・アンド・カンパニーにより骨粗鬆症の治療薬として開発された。外国における第 III 相試験を実施中の 1998 年 12 月に、ラットがん原性試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変所見が認められたため、進行中であったすべての臨床試験を自主的に中止した。その後、イーライリリー・アンド・カンパニーは、サルにおける長期投与試験及び中止した臨床試験の追跡調査を実施し、米国食品医薬品局（以下、FDA とする）との議論を重ねた結果、ラットで発生した骨肉腫がヒトにおいても発症する可能性は低いとされ、中止した臨床試験成績を用いて承認申請することが可能であるとの合意に至った。

米国においては、2000 年 11 月 29 日、テリパラチドの新薬承認申請を行い、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性の治療及び原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加を適応症として、2002 年 11 月 26 日に承認された。FDA の審査過程においてテリパラチドの投与期間についても検討され、外国で実施した閉経後骨粗鬆症女性を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（GHAC 試験）のテリパラチドの最大投与期間を考慮し 24 ヵ月を超えてテリパラチドの使用を推奨しないこととされた。なお、ステロイド性骨粗鬆症の効能追加申請を 2007 年 2 月 8 日に行い、2009 年 7 月 22 日に承認された。

一方、欧州においては、2001 年 5 月 31 日、欧州医薬品委員会（以下、CPMP）に対し、テリパラチドの販売承認申請を行い、2003 年 6 月 10 日、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性の治療を適応症として承認された。CPMP においても投与期間の上限について検討がなされ、GHAC 試験のテリパラチド投与期間の中央値を考慮し、投与期間上限は 18 ヵ月間と設定された。骨折の危険性の高い骨粗鬆症男性の治療に対する適応症は 2007 年 6 月に承認、ステロイド性骨粗鬆症については、2008 年 4 月に承認された。なお、欧州においても、近年実施された GHCA 試験などの臨床試験データを基に、2008 年 10 月 15 日、投与期間上限を 24 ヵ月に延長する申請を行い、2009 年 2 月 25 日に承認された。

1.5.2.3.2 国内における開発の経緯

日本における臨床試験は 20[redacted] 年 [redacted] 月から 2009 年 9 月にかけて実施した。

外国におけるテリパラチドの承認及び承認申請以降の安全性に関する情報を受けて、テリパラチドの薬剤特性、骨粗鬆症に関する診断方法・治療方法及び既に得られていたテリパラチドの外国臨床データ等を考慮して、日本ではブリッジング開発を選択し、外国臨床試験成績を外挿して承認申請することを計画した。

第 I 相試験である GHCO 試験は、日本人及び外国人の閉経後女性を対象に行った。GHCO 試験において、民族的内因性要因が薬物動態に及ぼす影響について検討した結果、テリパラチド 10 μg ～ 60 μg までの薬物動態は線形性を示し、日本人へのテリパラチドの投与は良好な忍容性を示した。また、日本人の忍容性は外国人と比較して、臨床的に問題となるような大きな違いはないことが示唆された。この結果を受けて、国内における第 II 相試験である日本人の閉経後骨粗鬆症女性を対象とした用量反応試験を実施し、

腰椎 BMD 変化率を指標とした場合の用量反応関係を評価した。その結果、日本人の臨床推奨用量は 20 μg と考えられ、外国での臨床推奨用量と同じであることが確認された。

その後、国内第 III 相試験（GHDB 試験）をブリッジング試験として実施し、テリパラチド 20 μg を 12 ヵ月間投与したときのプラセボに対する優越性が認められ、日本人骨粗鬆症患者に対するテリパラチド 20 μg の有効性及び安全性が確認された。また、ブリッジング対象試験（GHAC 試験）及び他の外国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験の有効性を比較した結果、ブリッジングの成立要件を満たしたことから、外国臨床データの日本人骨粗鬆症患者への外挿を考慮した承認申請が可能であると考えた。

なお、国内での第 I 相臨床試験、第 II 相臨床試験、第 III 相臨床試験の開始前に治験相談を行い機構より助言を得た。

以下に、各治験相談と国内臨床試験の概略を記載する。

1.5.2.3.2.1 初回治験相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

非臨床試験のラットがん原性試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変所見が認められたが、その後のデータからヒトに骨肉腫を発生させる可能性は低いと判断し、日本においても臨床試験を実施することは適切であると判断した。日本人を対象とした第 I 相試験を開始するにあたり、[redacted]について機構の意見を聴くため治験相談を行った。その結果、[redacted]との助言を得て、日本での開発を開始することを決定した（第 1.13 項参照）。

1.5.2.3.2.2 国内における第 I 相単回投与試験（GHCO 試験）（20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月）

テリパラチドを単回投与したときの安全性、薬物動態を評価することを目的に、日本人及び外国人の閉経後健康女性を対象とした、テリパラチド 10 μg ～ 60 μg までの単回投与試験を米国ハワイ州にて実施した。日本人閉経後女性でテリパラチド 10 μg ～ 60 μg まで、外国人閉経後女性でテリパラチド 20 μg ～ 60 μg までの用量範囲で薬物動態は線形性を示し、年齢、性別及び食事による影響をほとんど受けないと考えられた。体重には日本人と外国人間で違いが認められたが、この違いは有効性及び安全性に影響を与えるものではないと考えられた。また、日本人と外国人で、投与量調節を必要とするような、明らかな薬物動態の差は認められなかった。

1.5.2.3.2.3 後期第Ⅱ相試験開始前相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）

後期第 II 相試験開始前相談を実施し、[redacted]について相談した。[redacted]

[redacted]との助言を受けた（第 1.13 項参照）。

1.5.2.3.2.4　後期第 II 相試験（GHCS 試験）（2005 年 4 月～2006 年 3 月）

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性を対象に、テリパラチド 10 μg、20 μg 及び 40 μg を 6 ヵ月間投与した際の用量反応関係を検討することを目的として、第 II 相プラセボ対照二重盲検試験を実施した。被験者は治験薬投与開始前に自己注射練習用資材を用いて自己注射の手技を学習し、治験責任医師又は分担医師医により自己注射手技の習得が十分であると判断された被験者を治験薬割付の対象とした。試験の結果、有効性の主要評価項目である腰椎（L2-L4）BMD 変化率において、プラセボ群と比較し 10 μg 群、20 μg 群及び 40 μg 群は投与量の増加に伴って統計学的に有意な増加を示した。骨代謝マーカーの変化について、テリパラチド 20 μg 群及び 40 μg 群ではいずれの骨形成マーカー及び骨吸収マーカーにも上昇が認められたが、10 μg 群では骨形成マーカーである血清骨型アルカリフォスファターゼ（以下、BAP とする）及び骨吸収マーカーである血清 I 型コラーゲン架橋 C-テロペプチドの上昇は認められず、テリパラチド投与群間に違いが認められた。プラセボ群ではいずれの骨代謝マーカーの上昇も認められなかった。また、安全性の結果から、40 μg 群では因果関係を否定できない有害事象及び有害事象による中止が、10 μg 群及び 20 μg 群に比べて多く認められた。以上の結果から、主要評価項目である腰椎 BMD についてはテリパラチドの用量反応関係が示されたが、副次的評価項目である骨代謝マーカーの 10 μg 群の結果及び安全性における 40 μg 群の結果を考慮し、日本人骨粗鬆症患者の臨床推奨用量は 20 μg が妥当であると考えられた。

1.5.2.3.2.5　後期第 II 相試験終了後相談（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日）

国内第Ⅱ相試験（GHCS 試験）から、テリパラチドの 10 μg から 40 μg までの用量反応性及び安全性が確認され、日本人骨粗鬆症患者の臨床推奨用量として 20 μg が適切と考えられた。また、テリパラチドは外因性及び内因性の民族的要因を受けにくいと考えられたことから、テリパラチド 20 μg 及びプラセボを二重盲検下で 12 ヵ月間投与したプラセボ比較対照試験をブリッジング試験として実施することは適切であると考えた。

後期第 II 相試験終了後相談では[redacted]について相談を行った。

相談の結果、[redacted]との助言を得た。[redacted]との助言を得た（第 1.13 項参照）。

1.5.2.3.2.6 第 III 相試験（GHDB 試験）（2007 年 2 月 ～ 2009 年 9 月）

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対する有効性及び安全性を評価するために、テリパラチド 20 μg を 12 ヵ月間投与した際のテリパラチドの有効性及び 18 ヵ月間投与した際の安全性等を評価するため、プラセボ対照二重盲検比較期間である第 1 期とオープン期間である第 2 期からなる第 III 相試験を開始した。

ブリッジングが成立したと判断するための要件及び評価方法をあらかじめ設定するために、GHAC 試験におけるベースラインの腰椎 BMD の値による部分集団解析の結果を検討したところ、テリパラチド投与後の腰椎 BMD 変化率は、外国試験に比べて国内試験において高くなることが予想された。したがって、有効性のブリッジングが成立したと判断するための要件及び評価方法を 12 ヵ月後の腰椎（L1-L4）BMD 変化率についてテリパラチド 20 μg 群のプラセボ群に対する優越性が示され、ブリッジング対象試験（GHAC 試験）と同様の結果が得られることとして設定した。

また、試験開始後、欧州における投与期間上限の延長計画を受けて、日本人骨粗鬆症患者におけるテリパラチド 24 ヵ月間投与の使用経験を得るため、進行中の GHDB 試験における治験薬投与期間を 24 ヵ月に変更した。

GHDB 試験実施中、[redacted]について医薬品追加相談を行った（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日相談申込、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに書面にて実施）。医薬品医療機器総合機構より、[redacted]との助言を受けた。

本助言内容に基づき、申請者は[redacted]本剤の開発を進めた。また、[redacted]である。

第 1 期の二重盲検比較期間である 12 ヵ月時点での有効性の解析の結果、主要評価項目である腰椎（L2-L4）BMD の平均変化率について、テリパラチド 20 μg のプラセボに対する優越性が認められ、日本人骨粗鬆症患者に対する有効性が確認された。また、第 1 期二重盲検比較期間に新規椎体骨折が認められた被験者の割合は、プラセボ群で 6.0%（4/67）に認められたのに対し、テリパラチド群では 3.7%（5/136）であった。安全性に関しては、テリパラチド 20 μg を 12 ヵ月間投与した時の忍容性は良好であり、外国臨床試験及び国内第 II 相試験の安全性プロファイルと大きな違いがないことが示された。

ブリッジング対象試験（GHAC 試験）及び他の外国で実施されたプラセボ対照二重盲検比較試験の有効性を比較した結果、ブリッジングの成立要件を満たしたことから、外国臨床データの日本人骨粗鬆症患者への外挿を考慮した承認申請が可能であると考えた。

第 2 期のオープン期間において、テリパラチド 20 μg の 1 日 1 回 18 ヵ月間投与の結果、有効かつ安全であることが認められた。テリパラチド 20 μg の投与による腰椎 BMD の増加は、12 ヵ月間の二重盲検比較期間に、時間依存的かつプラセボ群に比し統計学的に

有意であることが確認され、その後 6 ヵ月間にも継続して観察された。また、プラセボを 12 ヵ月間投与後、テリパラチド 20 μg を 6 ヵ月間投与した被験者における腰椎 BMD の増加は、試験期間を通じてテリパラチド 20 μg を投与した被験者において投与後 6 ヵ月間に観察された結果と同様であった。また、試験期間を通じてテリパラチド 20 μg を投与した被験者において、投与期間を 12 ヵ月間から 18 ヵ月間まで延長した結果、さらなる安全性上の懸念や重要な安全性の所見の増加は認められず、テリパラチド 20 μg を骨折の危険性の高い日本人骨粗鬆症患者に 1 日 1 回 18 ヵ月間投与した際の忍容性は良好であることが示された。

1.5.2.4 製剤開発の経緯

テリパラチドは、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象としているが、投与頻度は 1 日 1 回投与であることから、患者が毎日来院してテリパラチドの投与を受けることが困難であると考え、在宅自己注射製剤として開発された。

テリパラチドは医薬品ペン型注入器 ForteoPen 1.1 に装填されたキット製品として、2002 年に米国、2003 年に欧州で販売を開始した。ForteoPen 1.1 はカートリッジ非交換型インスリンペン型注入器をテリパラチド用に改変したもので、皮下投与の前に毎回空打ちを行う仕様となっていた。ForteoPen 1.1 には、投与量設定ダイアルがあり、目盛りには空打ち用及び皮下投与用のマークが表示されていた。このため、利用者からは操作方法が煩雑であるとの声が頻繁に聞かれたため、イーライリリー・アンド・カンパニーは、ForteoPen 1.1 の改良に着手し、2008 年 医薬品ペン型注入器 コルターペンを開発し、本剤を組込んだキット製品（以下、「フォルテオ皮下注キット」とする）として販売を開始した（国内では、2009 年 4 月に認証申請済み）。コルターペンの特徴は、対象患者の特性を考慮し、ペン型注入器の形状を持ちやすくし、投与時に力を入れやすくしたこと、また、投与量設定における調整が不要で、投与前の毎回の空打ち操作もない仕様としたことである。フォルテオ皮下注キットはテリパラチドとして 600 μg を含有し、1 日 1 回の皮下投与において 28 日間使用可能なディスポーザブルキットである。

一方、2002 年 3 月 18 日付け厚生労働省告示第 99 号「厚生労働大臣が定める注射薬及び投薬期間に上限が設けられている医薬品」において、新医薬品にあっては、使用薬剤の薬価基準への収載の日の属する月の翌月の初日から起算して 1 年を経過していないものについては、投薬量又は投与量が 14 日分を限度とされている。フォルテオ皮下注キットは 28 日分の薬液を含有した製品であるため、別に、当該告示に対応した 1/2 容量の薬液を含有する製品の開発が必要となった。しかしながら、新たな規格の製品を開発することは、[redacted]が判明した。また、[redacted]

次に[redacted]あることが判明した。[redacted]テリパラチドの 14 日間投与用専用ペン型注入器（社内開発コード名：フォルテオ 14 ペン）として開発した。フォルテオ 14 ペンは[redacted]注射前に毎回空打ちを行う仕様とした。また、ForteoPen 1.1 の操作方法に対する外国での使用患者からの意見を反映して、空打ち用の目盛表示を無くし、皮下投与時と同量で空打ちする仕様とし、取扱説明書等で指示することとした。フォルテオ 14 ペンの形状は、ForteoPen 1.1 と比較して持ちやすく、力も入れやすい。また、投与時と同量で空打ちを行うことにより、投与量設定ダイアルの操作が容易で、ForteoPen 1.1 と比較して操作性は改善されている。フォルテオ 14 ペンと組み合わせて使用するカートリッジには、28 日用フォルテオ皮下注キットと同量の薬液が充填されているが、毎日の投与前に同量の空打ちを行うよう指示した取扱説明書に従って使用した場合、14 日間の使用で薬液は消費されることから、上記告示の 14 日間処方上限に対応した製品となっている。

本承認申請には、上記の経緯に基づき開発した、カートリッジ製剤（フォルテオ皮下注カート 600 μg：14 日用として使用）及び医薬品ペン型注入器に装填したキット製剤（フォルテオ皮下注キット 600 μg：28 日用として使用）の 2 種類の製品が含まれる。

1.5.3 テリパラチドの特長及び有用性

1.5.3.1 臨床成績からみた特徴及び有用性

テリパラチドの臨床試験成績から得られた特徴及び有用性を以下に要約する。

(1) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者において、新規椎体骨折及び非椎体骨折の発生を抑制することが確認された

外国で実施した臨床試験において、テリパラチドの 20 μg による治療は、椎体骨折、更には非椎体骨折においても、既存の骨吸収抑制剤ではみられなかった 50%を越える相対的なリスクの減少を示した。特に非椎体骨折では、投与後 36 ヵ月後において唯一相対的な非椎体骨折リスクの減少が認められているリセドロネート〔プラセボに対して 40%の相対的な骨折リスクの減少（Harris et al. 1999）〕より高い抑制効果がより短い期間〔19 ヵ月間（中央値）〕の投与後において示された。このように、テリパラチドは、約 1.5 から 2 年という比較的短期間の投与において、従来の骨粗鬆症治療薬を上回る椎体骨折及び非椎体骨折の抑制効果を有することが明らかになった。

(2) 既存の骨吸収抑制剤のうち最も BMD 増加効果が高いと考えられるアレンドロネートと比較して顕著な BMD 増加効果を示す

アレンドロネート 10 mg を実薬対照とした第 IV 相臨床試験（GHBM 試験）において、テリパラチド 20 μg 又はアレンドロネート 10 mg を 18 ヵ月投与した場合の腰椎 BMD 変化率を比較したところ、投与開始後 18 ヵ月時点において、テリパラチド投与群における腰椎 BMD のベースラインからの平均変化率は 10.92%、アレンドロネート群は 5.51%であり、6 ヵ月以降のすべての腰椎 BMD の測定時点において両投与群間に統計学的な有意差が認められた。

(3) 骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者において骨微細構造を再構築するという、既存の骨粗鬆症治療薬にない新規の作用を有している

テリパラチドは新規の骨形成促進剤であり、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者において骨微細構造を再構築する作用が認められている。GHAC 試験では、テリパラチド投与により、海綿骨量及び連結性の増加、骨梁形状の板状構造へのシフト、並びに皮質骨の多孔性（porosity）の増加を伴わない皮質骨幅の増加が認められた（Jiang et al. 2003）。これらの海綿骨及び皮質骨の形態学的な変化、すなわち骨微細構造再構築作用は、力学的健全性を増加させ、新たな椎体骨折及び非椎体骨折の発現を減少させることが示唆されている。日本で用いられているビスフォスフォネート製剤、SERM 製剤などの骨吸収抑制剤は、骨吸収を抑制して BMD を増加し、椎体骨折の危険性を低減する効果を示すことが認められているが、骨形成促進により骨微細構造を再構築する作用はなく、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者に対して十分な効果を発揮しているとは言い切れない（第 2.5.1.2 項参照）。これらの結果からも、テリパラチドは骨形成を促進し、骨の強度を増強し、短い期間で優れた骨折抑制効果を示すことが可能であり、その作用機序は既存の骨粗鬆症治療薬にはない新規性を示している（Riggs and Parfitt 2005）。

(4) 骨形成マーカー先行優位の骨代謝マーカー反応が確認されている

骨代謝マーカーが骨折の危険性を予測できるということを示唆するデータが集積されつつあり（Szulc and Delmas 2008）、骨形成マーカーである血清 I 型プロコラーゲン-C-プロペプチド（以下、PICP とする）の 1 ヵ月での上昇及び血清 I 型コラーゲン-N-プロペプチド（以下、PINP とする）の 3 ヵ月での上昇が投与後 18 ヵ月時における BMD 変化を予測すること（Chen et al. 2005）、骨形成マーカーである BAP の 1 ヵ月での上昇及び PICP の 1 ヵ月での上昇が投与後 22 ヵ月での骨微細構造の改善と相関することが報告されている（Dobnig et al. 2005）。

GHMB 試験では、テリパラチドとアレンドロネート投与開始後の骨代謝マーカーの経時的変化を評価したところ、テリパラチド 20 μg 群では、投与後 1 ヵ月で血清 PINP に代表される骨形成マーカーが上昇し、その後遅れて I 型コラーゲン架橋 N-テロペプチド（NTX）に代表される骨吸収マーカーが上昇した（第 2.7.3.3.2.2.3.2 項参照）。すなわち、テリパラチドは投与後速やかに骨形成を促進し、骨吸収面のみならず骨静止面における骨形成（modeling-based formation）を促進することにより、正常な骨質を

保ちつつ新生骨の形成を誘導して anabolic window と呼ばれる骨形成先行優位の骨代謝回転を促進することが示唆されている。

(5) 腰背部痛に対する効果が示された

GHAC 試験において腰背部痛を発現した被験者数は、プラセボ群 123 例（22.6%）、テリパラチド 20 μg 群 91 例（16.8%）及び 40 μg 群 87 例（15.8%）であり、テリパラチド投与群に比べてプラセボ群で発現率が高く、3 投与群間で統計学的な有意差が認められた（p=0.008）。GHBM 試験においても、腰背部痛が新たに発現（又は悪化）した患者は、アレンドロネート群の 38.6%に比べ、テリパラチド 20 μg 群では 25.5%と少なかった（p=0.05）。外国臨床試験 5 試験を併合した総被験者数 2670 例の Meta-analysis では、テリパラチド併合群において腰背部痛発現リスクは低下し、すべての腰背部痛では 0.66、中等度又は高度の腰背部痛では 0.60、高度の腰背部痛のみでは 0.44 であった（第 2.7.4.2.1.1.13.1.9 項参照、Nevitt et al. 2006）。

1.5.3.2 外国臨床データの利用計画及び臨床データパッケージ

テリパラチドの製造販売承認申請に含まれる、有効性評価及び安全性評価に用いた臨床試験一覧を以下の表に示す（表 1.5.3-1）。GHDB 試験の投与開始 12 ヵ月後の結果を用いて、GHAC 試験とブリッジングすることによりテリパラチドの骨折抑制効果を外挿して、承認申請を実施した。また、承認申請後 GHDB 試験の投与開始 18 ヵ月後の結果を追加提出した。

表 1.5.3-1. 承認申請に用いる臨床薬理試験及び臨床試験の一覧

試験の種類	評価資料	参考資料
国内プラセボ対照二重盲検比較試験	GHCS、GHDB（ブリッジング試験）	
外国プラセボ対照二重盲検比較試験	GHAC（ブリッジング対象試験）、GHAJ	GHAA
テリパラチド投与中止後の追跡調査研究	GHBJ	
実薬対照試験	GHBM	GHBZ、GHAH、GHCX
テリパラチド投与後にラロキシフェンの継続投与を検討した試験	GHCA	GHBQ
日本人及び外国人を対象とした臨床薬理試験	GHCO	
外国人を対象とした臨床薬理試験	GHBO、GHAD、GHAE、GHAW、GHBA、GHBC、GHBI、GHBR	GHAB、GHAK、GHAM、GHAN、GHAS、GHAT、GHBF、GHCE
アジアで実施した試験		GHCB、GHCC、GHCF
骨吸収抑制剤の前治療又は併用を検討した試験		GHCM、GHCK、GHCD
ホルモン補充療法の併用を検討した試験		GHAF

試験の種類	評価資料	参考資料
ペン型注入器のコンプライアンスを検討した試験		GHCP
早期に中止された試験（有効性の解析対象とならなかった試験）		GHAL、GHAV、GHAU、GHCU

以上の臨床薬理試験及び臨床試験成績を用いて、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの有効性及び安全性を評価するための臨床データパッケージを構成し、以下の効能・効果、用法・用量でテリパラチドの承認申請を行うこととした（表1.5.3-2）。

表 1.5.3-2. 予定される販売名、効能・効果、用法・用量

一般名	テリパラチド（遺伝子組換え）（JAN）
販売名	フォルテオ皮下注カート 600 μg フォルテオ皮下注キット 600 μg
成分・含量	1 筒中テリパラチドとして 600 μg
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症
用法・用量	通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 μg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヵ月間までとすること。
製造販売業者の名称	日本イーライリリー株式会社

1.5.4 参考文献

Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. Osteoporos Int. 2000;11:556-61.

Chen P, Satterwhite JH, Licata AA, Lewiecki EM, Sipos AA, Misurski DM, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res. 2005;20(6):962-70.

Dobnig H, Sipos A, Jiang Y, Fahrleitner-Pammer A, Ste-Marie L, Gallagher JC, et al. Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during Teriparatide therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7):3970-7.

Fujiwara S, Kasagi F, Masunari N, Naito K, Suzuki G, Fukunaga M. Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women. J Bone Miner Res. 2003;18(8):1547-53.

Hagino H, Furukawa K, Fujiwara S, Okano T, Katagiri H, Yamamoto K, et al. Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan. Osteoporos Int. 2009;20(4):543-8.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. JAMA. 1999 Oct 13;282(14):1344-52.

Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. J Bone Miner Res. 2003;18(11):1932-41.

Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. Osteoporos Int. 2004b;15(2):108-12.

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. Osteoporos Int. 2005;16:581-9.

Nevitt MC, Chen P, Dore RK, Reginster J, Kiel DP, Zanchetta JR, et al. Reduced risk of back pain following Teriparatide treatment: a meta-analysis. Osteoporos Int. 2006;17:273–80.

NIH: Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement. 2000;17(1): 1-45.

Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res. 2005;20(2):177-84.

Ross PD, Fujiwara S, Huang C, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD, et al. Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US. Int J Epidemiol. 1995;24(6):1171-7.

Szulc P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. Osteoporos Int. 2008;19:1683–704.

折茂肇, 林泰史, 福永仁夫, 曽根照喜, 藤原佐枝子, 白木正孝, ほか. ; 日本骨代謝学会骨粗鬆症診断基準検討委員会. 原発性骨粗鬆症の診断基準（2000 年度改訂版）. 日本骨代謝学会誌. 2001;18(3):76-82.

厚生労働省. 平成 19 年国民生活基礎調査の概況. 2008.

骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会, editor. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2006.（添付せず）

藤原佐枝子, 増成直美, 児玉和紀, 福永仁夫. 腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討. Osteoporosis Jpn. 1997;5(2):223-6.

吉村典子. 骨粗鬆症と骨折の医療・社会的影響. 日本内科学会雑誌. 2005;94(4):13-19.

図 1.5-1.　テリパラチド〔テリパラチド（遺伝子組換え）〕の開発の経緯図

試験項目			
品質に関する試験	製造方法	原薬	
		製剤	
	規格及び試験方法	原薬	
		製剤	
	安定性	原薬	
		製剤	
薬理試験	効力を裏付ける試験		
	安全性薬理試験		
薬物動態試験	吸収・代謝の試験（動物）		
毒性試験	単回投与毒性試験		
	反復投与毒性試験		
	遺伝毒性試験		
	がん原性試験		
	生殖発生毒性試験		
	その他の毒性試験		

試験項目		[redacted]
臨床薬理試験	BA 試験	
	健康被験者における PK 及び初期忍容性試験	
	内因性要因を検討した PK 試験	
	外因性要因を検討した PK 試験	
臨床試験		

——————　：国内における試験

……　：外国における試験

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.6　外国における使用状況等に関する資料

日本イーライリリー株式会社

目次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 1
1.6.1 外国における承認状況 1
1.6.2 米国及び EU の添付文書 4

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国における承認状況

LY333334〔テリパラチド（遺伝子組換え）〕（以下、本剤）は 2010 年 1 月 4 日現在 83 の国又は地域で承認されている。また、中国とイランにおいて現在承認申請中である。米国では 2000 年 11 月 29 日に承認申請を行い、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療及び骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加を適応として 2002 年 11 月 26 日に承認された。欧州連合（以下、EU）では当時の加盟国において、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性を適応として 2003 年 6 月 10 日に中央審査方式で承認された。米国、EU、ブラジル、メキシコ等では、本剤の投与上限は 24 ヵ月として承認されている。しかしながら、投与上限が 18 ヵ月の国もあり、投与上限を 24 ヵ月とするため、現在申請中又は申請準備中である。本剤が承認されている国において、投与上限が定められていない国はない。

すべての承認国で含量 750 μg（3 mL 製剤）の注射剤（使い捨てのペン型キット製剤）が承認され、米国と EU を含む数十ヵ国では含量 600 μg（2.4 mL 製剤）の注射剤（使い捨てのペン型キット製剤）も承認されている。販売名は Forteo 又は Forsteo である。

外国における本剤の承認状況を表 1.6-1 に示す。

表 1.6-1. 外国におけるテリパラチドの承認状況（2010 年 1 月調査）

国名・地域名	承認日	販売名
アイスランド	2003年7月8日	Forsteo
アイルランド	2003年6月10日	Forsteo
アメリカ	2002年11月26日	Forteo
アラブ首長国連邦	2004年2月17日	Forteo
アルジェリア	2008年12月23日	Forteo
アルゼンチン	2003年5月28日	Forteo
アルバ	2004年4月20日	Forsteo/Forteo
アルメニア	2006年10月11日	Forsteo
イギリス	2003年6月10日	Forsteo
イスラエル	2003年11月2日	Forteo
イタリア	2003年6月10日	Forsteo
インド	2004年1月9日	Forteo
ウルグアイ	2008年10月20日	Forteo
エクアドル	2005年3月24日	Forteo
エジプト	2009年10月1日	Forteo
エストニア	2004年5月1日	Forsteo
エルサルバドル	2004年8月27日	Forteo
オーストラリア	2003年5月15日	Forteo
オーストリア	2003年6月10日	Forsteo
オマーン	2005年9月28日	Forteo
オランダ	2003年6月10日	Forsteo
カザフスタン	2005年11月23日	Forsteo
カタール	2004年9月15日	Forteo
カナダ	2004年6月3日	Forteo
韓国	2006年5月8日	Forsteo

（続く）

表 1.6-1. 外国におけるテリパラチドの承認状況（2010 年 1 月調査）（続き）

国名・地域名	承認日	販売名
キプロス	2004年5月1日	Forsteo
キュラソー	2004年6月7日	Forteo
ギリシャ	2003年6月10日	Forsteo
グアテマラ	2004年7月27日	Forteo
クウェート	2004年4月6日	Forteo
クロアチア	2005年1月21日	Forteo
ケニヤ	2005年7月19日	Forteo
コスタリカ	2004年11月30日	Forteo
コロンビア	2004年4月22日	Forteo
サウジアラビア	2006年10月2日	Forteo
シンガポール	2004年9月26日	Forteo
スイス	2003年8月8日	Forsteo
スウェーデン	2003年6月10日	Forsteo
スペイン	2003年6月10日	Forsteo
スリランカ	2006年4月21日	Forteo
スロバキア	2004年5月1日	Forsteo
スロベニア	2004年5月1日	Forsteo
タイ	2005年4月26日	Forteo
台湾	2003年12月16日	Forteo
チェコ共和国	2004年5月1日	Forsteo
チリ	2004年1月27日	Forteo
デンマーク	2003年6月10日	Forsteo
ドイツ	2003年6月10日	Forsteo
ドミニカ共和国	2003年11月4日	Forteo
トリニダード・トバゴ	2004年1月14日	Forteo
トルコ	2005年3月28日	Forsteo
ニカラグア	2004年10月18日	Forteo
ニュージーランド	2006年3月23日	Forteo
ネパール	2008年9月16日	Forteo
ノルウェー	2003年6月23日	Forsteo
バーレーン	2004年8月10日	Forteo
パキスタン	2006年3月30日	Forsteo
パナマ	2005年2月23日	Forteo
パラグアイ	2005年2月16日	Forteo
ハンガリー	2004年5月1日	Forsteo
フィリピン	2003年12月9日	Forteo
フィンランド	2003年6月10日	Forsteo
ブラジル	2003年3月20日	Forteo
フランス	2003年6月10日	Forsteo
ブルガリア	2007年1月1日	Forsteo
ベネズエラ	2004年8月2日	Forteo
ペルー	2004年4月23日	Forteo
ベルギー	2003年6月10日	Forsteo
ポーランド	2004年5月1日	Forsteo
ポルトガル	2003年6月10日	Forsteo
香港	2004年5月11日	Forteo
ホンジュラス	2004年10月7日	Forteo

（続く）

表 1.6-1. 外国におけるテリパラチドの承認状況（2010 年 1 月調査）（続き）

国名・地域名	承認日	販売名
マカオ	2004年12月16日	Forteo
マルタ	2004年5月1日	Forsteo
マレーシア	2005年6月30日	Forteo
南アフリカ	2003年3月7日	Forteo
メキシコ	2004年2月9日	Forteo
ラトビア	2004年5月1日	Forsteo
リトアニア	2004年5月1日	Forsteo
ルーマニア	2003年6月10日	Forsteo
ルクセンブルグ	2003年6月10日	Forsteo
レバノン	2006年11月16日	Forsteo
ロシア	2004年9月3日	Forsteo

1.6.2 米国及び EU の添付文書

米国及び EU における添付文書の概略（販売名、剤型、含量、適応症、用法・用量）を表 1.6-2 に示し、米国の添付文書、EU の製品特性概要（Summary of Product Characteristics）並びに企業中核データシート〔Core Data Sheet（CDS）〕を添付する。

表 1.6-2. 米国及び EU における添付文書の概略（2010 年 1 月調査）

国名	米国	EU
販売名	Forteo	Forsteo
剤型	注射剤（使い捨てのペン型キット製剤）	注射剤（使い捨てのペン型キット製剤）
含量	750 µg（3 mL 製剤） 600 µg（2.4 mL 製剤）	750 µg（3 mL 製剤） 600 µg（2.4 mL 製剤）
適応症	**骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療** FORTEO の適応は、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療である。これには、骨粗鬆症性骨折の既往がある、骨折の危険因子を複数有する、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効又は忍容性が問題で実施できない患者が含まれる。閉経後骨粗鬆症を有する女性では、FORTEO は椎体及び非椎体骨折の発生率を低下させる。 **骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加** FORTEO は、骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加を適応とする。これには、骨粗鬆症性骨折の既往がある、骨折の危険因子を複数有する、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効又は忍容性が問題で実施できない患者が含まれる。 **骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療** FORTEO の適応は、全身性グルココルチコイド維持療法（プレドニゾン換算で 1 日投与量が 5 mg 以上）に関連する骨折の危険性の高い骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療である。これには、骨粗鬆症性骨折の既往がある、骨折の危険因子を複数有する、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効又は忍容性が問題で実施できない患者が含まれる。	骨折の危険性の高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療。閉経後女性において椎体及び非椎体骨折の発現率の有意な低下が認められているが、大腿骨頸部では認められていない。 継続的な全身性グルココルチコイド投与に関連した骨折の危険性の高い女性及び男性の骨粗鬆症の治療

（続く）

表 1.6-2. 米国及び EU における添付文書の概略（2010 年 1 月調査）（続き）

国名	米国	EU
用法・用量	**骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療** 推奨用量は 1 日 1 回 20 μg の皮下投与である。 **骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加** 推奨用量は 1 日 1 回 20 μg の皮下投与である。 **骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療** 推奨用量は 1 日 1 回 20 μg の皮下投与である。	本剤の推奨用量は 20 μg を大腿部又は腹部に 1 日 1 回皮下投与することである。 患者は適切な注射技術を習得するためにトレーニングを受けなければならない。患者に正しいペンの使用法を指導するためのユーザーマニュアルも用意されている。 本剤の投与期間は計 24 ヵ月を超えてはならない。患者の生涯にわたって本剤の 24 ヵ月投与を繰り返してはならない。 食事の摂取が不十分な場合は、カルシウムの補充やビタミン D サプリメントの服用を行うこと。 本剤投与中止後は、他の骨粗鬆症治療を続けてもよい。 腎障害を有する患者：本剤は重度の腎障害を有する患者には投与しないこと。中等度の腎障害を有する患者には慎重に投与すること。 肝障害を有する患者：肝障害を有する患者への投与に関してはデータがない。 骨端線が閉じていない小児及び若年者：小児（18 歳未満）には使用経験がない。小児（18 歳未満）又は骨端線が閉じていない若年者には本剤を投与しないこと。 高齢者：年齢により投与量を調節する必要はない。

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use FORTEO safely and effectively. See full prescribing information for FORTEO.

FORTEO (teriparatide [rDNA origin] injection) for subcutaneous use
Initial U.S. Approval: 2002

WARNING: POTENTIAL RISK OF OSTEOSARCOMA
See full prescribing information for complete boxed warning.

- **In rats, teriparatide caused an increase in the incidence of osteosarcoma, a malignant bone tumor. (5.1, 13.1)**
- **Because of the uncertain relevance of the rat osteosarcoma finding to humans, prescribe FORTEO only for patients for whom potential benefits outweigh potential risk. (5.1)**
- **FORTEO should not be prescribed for patients at increased baseline risk for osteosarcoma (e.g., those with Paget's disease of bone or unexplained elevations of alkaline phosphatase, pediatric and young adult patients with open epiphyses, or prior external beam or implant radiation therapy involving the skeleton). (5.1)**

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage, Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (1.3)	07/2009
Dosage and Administration, Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis (2.3)	07/2009

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

FORTEO is recombinant human parathyroid hormone analog (1-34), [rhPTH(1-34)] indicated for:

- Treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture (1.1)
- Increase of bone mass in men with primary or hypogonadal osteoporosis at high risk for fracture (1.2)
- Treatment of men and women with osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy at high risk for fracture (1.3)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

- Recommended dose is 20 mcg subcutaneously once a day (2.1, 2.2, 2.3)
- Administer as a subcutaneous injection into the thigh or abdominal wall (2.4)
- Administer initially under circumstances in which the patient can sit or lie down if symptoms of orthostatic hypotension occur (2.4)
- Use of the drug for more than 2 years during a patient's lifetime is not recommended (2.5)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

Multi-dose prefilled delivery device (pen) containing 28 daily doses of 20 mcg (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Patients with hypersensitivity to teriparatide or to any of its excipients (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Patients with Paget's disease of bone, pediatric and young adult patients with open epiphyses, and patients with prior external beam or implant radiation involving the skeleton: Should not be treated with FORTEO (5.1, 8.4)
- Treatment duration: Use of FORTEO for more than 2 years during a patient's lifetime is not recommended. (5.2)
- Patients with bone metastases, history of skeletal malignancies, metabolic bone diseases other than osteoporosis, or hypercalcemic disorders: Should not be treated with FORTEO (5.3, 5.4, 5.5)
- Laboratory alterations: FORTEO may increase serum calcium, urinary calcium, and serum uric acid (5.5, 5.6)
- Urolithiasis: Use with caution in patients with active or recent urolithiasis because of risk of exacerbation (5.6)
- Orthostatic hypotension: Transient orthostatic hypotension may occur with initial doses of FORTEO (5.7)

---------- ADVERSE REACTIONS ----------

Most common adverse reactions (>10%) include: arthralgia, pain, and nausea (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Eli Lilly and Company at 1-800-545-5979 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch

---------- DRUG INTERACTIONS ----------

Digoxin: Use FORTEO with caution in patients receiving digoxin. Transient hypercalcemia may predispose patients to digitalis toxicity (5.8, 7.1, 12.3)

---------- USE IN SPECIFIC POPULATIONS ----------

- Pregnancy: Based on animal studies, may cause fetal harm (8.1)
- Nursing Mothers: Discontinue nursing or FORTEO, taking into account the importance of treatment to the mother (8.3)
- Pediatric Use: FORTEO should not be used in pediatric and young adult patients with open epiphyses due to increased baseline risk of osteosarcoma (5.1, 8.4)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide

Revised: 07/2009

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

WARNING: POTENTIAL RISK OF OSTEOSARCOMA

1 INDICATIONS AND USAGE
- 1.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture
- 1.2 Increase of Bone Mass in Men with Primary or Hypogonadal Osteoporosis at High Risk for Fracture
- 1.3 Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis at High Risk for Fracture

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 2.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture
- 2.2 Increase of Bone Mass in Men with Primary or Hypogonadal Osteoporosis at High Risk for Fracture
- 2.3 Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis at High Risk for Fracture
- 2.4 Administration
- 2.5 Treatment Duration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

4 CONTRAINDICATIONS

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
- 5.1 Osteosarcoma
- 5.2 Treatment Duration
- 5.3 Bone Metastases and Skeletal Malignancies
- 5.4 Metabolic Bone Diseases
- 5.5 Hypercalcemia and Hypercalcemic Disorders
- 5.6 Urolithiasis or Pre-existing Hypercalciuria
- 5.7 Orthostatic Hypotension
- 5.8 Drug Interactions

6 ADVERSE REACTIONS
- 6.1 Clinical Trials Experience
- 6.2 Postmarketing Experience

7 DRUG INTERACTIONS
- 7.1 Digoxin
- 7.2 Hydrochlorothiazide
- 7.3 Furosemide

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
- 8.1 Pregnancy
- 8.3 Nursing Mothers
- 8.4 Pediatric Use
- 8.5 Geriatric Use
- 8.6 Hepatic Impairment
- 8.7 Renal Impairment

10 OVERDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 CLINICAL PHARMACOLOGY
- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
13.2 Animal Toxicology

14 CLINICAL STUDIES
14.1 Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women
14.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Primary or Hypogonadal Osteoporosis
14.3 Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
16.1 How Supplied
16.2 Storage and Handling

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
17.1 Potential Risk of Osteosarcoma and Voluntary FORTEO Patient Registry
17.2 Orthostatic Hypotension
17.3 Hypercalcemia
17.4 Other Osteoporosis Treatment Modalities
17.5 Use of Delivery Device
17.6 Availability of Medication Guide and User Manual

* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed

FULL PRESCRIBING INFORMATION

WARNING: POTENTIAL RISK OF OSTEOSARCOMA

In male and female rats, teriparatide caused an increase in the incidence of osteosarcoma (a malignant bone tumor) that was dependent on dose and treatment duration. The effect was observed at systemic exposures to teriparatide ranging from 3 to 60 times the exposure in humans given a 20-mcg dose. Because of the uncertain relevance of the rat osteosarcoma finding to humans, prescribe FORTEO® only for patients for whom the potential benefits are considered to outweigh the potential risk. FORTEO should not be prescribed for patients who are at increased baseline risk for osteosarcoma (including those with Paget's disease of bone or unexplained elevations of alkaline phosphatase, pediatric and young adult patients with open epiphyses, or prior external beam or implant radiation therapy involving the skeleton) *[see Warnings and Precautions (5.1), Adverse Reactions (6.2), and Nonclinical Toxicology (13.1)]*.

1 INDICATIONS AND USAGE

1.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture

FORTEO is indicated for the treatment of postmenopausal women with osteoporosis at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, multiple risk factors for fracture, or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy. In postmenopausal women with osteoporosis, FORTEO reduces the risk of vertebral and nonvertebral fractures *[see Clinical Studies (14.1)]*.

1.2 Increase of Bone Mass in Men with Primary or Hypogonadal Osteoporosis at High Risk for Fracture

FORTEO is indicated to increase bone mass in men with primary or hypogonadal osteoporosis at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, multiple risk factors for fracture, or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy *[see Clinical Studies (14.2)]*.

1.3 Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis at High Risk for Fracture

FORTEO is indicated for the treatment of men and women with osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy (daily dosage equivalent to 5 mg or greater of prednisone) at high risk for fracture, defined as a history of osteoporotic fracture, multiple risk factors for fracture, or patients who have failed or are intolerant to other available osteoporosis therapy *[see Clinical Studies (14.3)]*.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis at High Risk for Fracture

The recommended dose is 20 mcg subcutaneously once a day.

2.2 Increase of Bone Mass in Men with Primary or Hypogonadal Osteoporosis at High Risk for Fracture

The recommended dose is 20 mcg subcutaneously once a day.

2.3 Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis at High Risk for Fracture

The recommended dose is 20 mcg subcutaneously once a day.

2.4 Administration

- FORTEO should be administered as a subcutaneous injection into the thigh or abdominal wall. There are no data available on the safety or efficacy of intravenous or intramuscular injection of FORTEO.
- FORTEO should be administered initially under circumstances in which the patient can sit or lie down if symptoms of orthostatic hypotension occur *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

- Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration, whenever solution and container permit. FORTEO is a clear and colorless liquid. Do not use if solid particles appear or if the solution is cloudy or colored.
- Patients and caregivers who administer FORTEO should receive appropriate training and instruction on the proper use of the FORTEO delivery device from a qualified health professional *[see Patient Counseling Information (17.5)]*.

2.5 Treatment Duration

The safety and efficacy of FORTEO have not been evaluated beyond 2 years of treatment. Consequently, use of the drug for more than 2 years during a patient's lifetime is not recommended.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

Multi-dose prefilled delivery device (pen) for subcutaneous injection containing 28 daily doses of 20 mcg.

4 CONTRAINDICATIONS

Do not use FORTEO in patients with:

- Hypersensitivity to teriparatide or to any of its excipients. Reactions have included angioedema and anaphylaxis *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Osteosarcoma

In male and female rats, teriparatide caused an increase in the incidence of osteosarcoma (a malignant bone tumor) that was dependent on dose and treatment duration *[see Boxed Warning and Nonclinical Toxicology (13.1)]*. FORTEO should not be prescribed for patients at increased baseline risk of osteosarcoma.

These include:

- Paget's disease of bone. Unexplained elevations of alkaline phosphatase may indicate Paget's disease of bone.
- Pediatric and young adult patients with open epiphyses.
- Prior external beam or implant radiation therapy involving the skeleton.

Patients should be encouraged to enroll in the voluntary FORTEO Patient Registry, which is designed to collect information about any potential risk of osteosarcoma in patients who have taken FORTEO. Enrollment information can be obtained by calling 1-866-382-6813, or by visiting www.forteoregistry.rti.org

5.2 Treatment Duration

The safety and efficacy of FORTEO have not been evaluated beyond 2 years of treatment. Consequently, use of the drug for more than 2 years during a patients' lifetime is not recommended.

5.3 Bone Metastases and Skeletal Malignancies

Patients with bone metastases or a history of skeletal malignancies should not be treated with FORTEO.

5.4 Metabolic Bone Diseases

Patients with metabolic bone diseases other than osteoporosis should not be treated with FORTEO.

5.5 Hypercalcemia and Hypercalcemic Disorders

FORTEO has not been studied in patients with pre-existing hypercalcemia. These patients should not be treated with FORTEO because of the possibility of exacerbating hypercalcemia. Patients known to have an underlying hypercalcemic disorder, such as primary hyperparathyroidism, should not be treated with FORTEO.

5.6 Urolithiasis or Pre-existing Hypercalciuria

In clinical trials, the frequency of urolithiasis was similar in patients treated with FORTEO and placebo. However, FORTEO has not been studied in patients with active urolithiasis. If active urolithiasis or pre-existing hypercalciuria are suspected, measurement of urinary calcium excretion should be considered. FORTEO should be used with caution in patients with active or recent urolithiasis because of the potential to exacerbate this condition.

5.7 Orthostatic Hypotension

FORTEO should be administered initially under circumstances in which the patient can sit or lie down if symptoms of orthostatic hypotension occur. In short-term clinical pharmacology studies with teriparatide, transient episodes of symptomatic orthostatic hypotension were observed in 5% of patients. Typically, an event began within 4 hours of dosing and spontaneously resolved within a few minutes to a few hours. When transient orthostatic hypotension occurred, it happened within the first several doses, it was relieved by placing the person in a reclining position, and it did not preclude continued treatment.

5.8 Drug Interactions

Hypercalcemia may predispose patients to digitalis toxicity. Because FORTEO transiently increases serum calcium, patients receiving digoxin should use FORTEO with caution *[see Drug Interactions (7.1) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

6 ADVERSE REACTIONS

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Treatment of Osteoporosis in Men and Postmenopausal Women

The safety of FORTEO in the treatment of osteoporosis in men and postmenopausal women was assessed in two randomized, double-blind, placebo-controlled trials of 1382 patients (21% men, 79% women) aged 28 to 86 years (mean 67 years). The median durations of the trials were 11 months for men and 19 months for women, with 691 patients exposed to FORTEO and 691 patients to placebo. All patients received 1000 mg of calcium plus at least 400 IU of vitamin D supplementation per day.

The incidence of all cause mortality was 1% in the FORTEO group and 1% in the placebo group. The incidence of serious adverse events was 16% in FORTEO patients and 19% in placebo patients. Early discontinuation due to adverse events occurred in 7% of FORTEO patients and 6% of placebo patients.

Table 1 lists adverse events from the two principal osteoporosis trials in men and postmenopausal women that occurred in ≥2% of FORTEO-treated and more frequently than placebo-treated patients.

Table 1. Percentage of Patients with Adverse Events Reported by at Least 2% of FORTEO-Treated Patients and in More FORTEO-Treated Patients than Placebo-Treated Patients from the Two Principal Osteoporosis Trials in Women and Men Adverse Events are Shown Without Attribution of Causality

	FORTEO N=691	**Placebo** N=691
Event Classification	**(%)**	**(%)**
Body as a Whole		
Pain	21.3	20.5
Headache	7.5	7.4
Asthenia	8.7	6.8
Neck pain	3.0	2.7
Cardiovascular		
Hypertension	7.1	6.8
Angina pectoris	2.5	1.6
Syncope	2.6	1.4
Digestive System		
Nausea	8.5	6.7
Constipation	5.4	4.5
Diarrhea	5.1	4.6
Dyspepsia	5.2	4.1
Vomiting	3.0	2.3
Gastrointestinal disorder	2.3	2.0
Tooth disorder	2.0	1.3
Musculoskeletal		
Arthralgia	10.1	8.4
Leg cramps	2.6	1.3
Nervous System		
Dizziness	8.0	5.4
Depression	4.1	2.7
Insomnia	4.3	3.6
Vertigo	3.8	2.7
Respiratory System		
Rhinitis	9.6	8.8
Cough increased	6.4	5.5
Pharyngitis	5.5	4.8
Dyspnea	3.6	2.6
Pneumonia	3.9	3.3
Skin and Appendages		

Rash	4.9	4.5
Sweating	2.2	1.7

Immunogenicity — In the clinical trial, antibodies that cross-reacted with teriparatide were detected in 3% of women (15/541) receiving FORTEO. Generally, antibodies were first detected following 12 months of treatment and diminished after withdrawal of therapy. There was no evidence of hypersensitivity reactions or allergic reactions among these patients. Antibody formation did not appear to have effects on serum calcium, or on bone mineral density (BMD) response.

Laboratory Findings

Serum Calcium — FORTEO transiently increased serum calcium, with the maximal effect observed at approximately 4 to 6 hours post-dose. Serum calcium measured at least 16 hours post-dose was not different from pretreatment levels. In clinical trials, the frequency of at least 1 episode of transient hypercalcemia in the 4 to 6 hours after FORTEO administration was increased from 2% of women and none of the men treated with placebo to 11% of women and 6% of men treated with FORTEO. The number of patients treated with FORTEO whose transient hypercalcemia was verified on consecutive measurements was 3% of women and 1% of men.

Urinary Calcium — FORTEO increased urinary calcium excretion, but the frequency of hypercalciuria in clinical trials was similar for patients treated with FORTEO and placebo *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Serum Uric Acid — FORTEO increased serum uric acid concentrations. In clinical trials, 3% of FORTEO patients had serum uric acid concentrations above the upper limit of normal compared with 1% of placebo patients. However, the hyperuricemia did not result in an increase in gout, arthralgia, or urolithiasis.

Renal Function — No clinically important adverse renal effects were observed in clinical studies. Assessments included creatinine clearance; measurements of blood urea nitrogen (BUN), creatinine, and electrolytes in serum; urine specific gravity and pH; and examination of urine sediment.

Studies in Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

The safety of FORTEO in the treatment of men and women with glucocorticoid-induced osteoporosis was assessed in a randomized, double-blind, active-controlled trial of 428 patients (19% men, 81% women) aged 22 to 89 years (mean 57 years) treated with ≥ 5mg per day prednisone or equivalent for a minimum of 3 months. The duration of the trial was 18 months with 214 patients exposed to FORTEO and 214 patients exposed to oral daily bisphosphonate (active control). All patients received 1000 mg of calcium plus 800 IU of vitamin D supplementation per day.

The incidence of all cause mortality was 4% in the FORTEO group and 6% in the active control group. The incidence of serious adverse events was 21% in FORTEO patients and 18% in active control patients, and included pneumonia (3% FORTEO, 1% active control). Early discontinuation because of adverse events occurred in 15% of FORTEO patients and 12% of active control patients, and included dizziness (2% FORTEO, 0% active control).

Adverse events reported at a higher incidence in the FORTEO group and with at least a 2% difference in FORTEO-treated patients compared with active control-treated patients were: nausea (14%, 7%), gastritis (7%, 3%), pneumonia (6%, 3%), dyspnea (6%, 3%), insomnia (5%, 1%), anxiety (4%, 1%), and herpes zoster (3%, 1%), respectively.

6.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during postapproval use of FORTEO. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

- Osteosarcoma: Cases of bone tumor and osteosarcoma have been reported rarely in the postmarketing period. The causality to FORTEO use is unclear. Long term osteosarcoma surveillance studies are ongoing [*see Warnings and Precautions (5.1)*]
- Hypercalcemia: Hypercalcemia greater than 13.0 mg/dL has been reported with FORTEO use.

Adverse events reported since market introduction that were temporally (but not necessarily causally) related to FORTEO therapy include the following:

- Allergic Reactions: Anaphylactic reactions, drug hypersensitivity, angioedema, urticaria
- Investigations: Hyperuricemia
- Respiratory System: Acute dyspnea, chest pain
- Musculoskeletal: Muscle spasms of the leg or back
- Other: Injection site reactions including injection site pain, swelling and bruising; oro-facial edema

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Digoxin

A single FORTEO dose did not alter the effect of digoxin on the systolic time interval (from electrocardiographic Q-wave onset to aortic valve closure, a measure of digoxin's calcium-mediated cardiac effect). However, because FORTEO may transiently

increase serum calcium, FORTEO should be used with caution in patients taking digoxin *[see Warnings and Precaution (5.8) and Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.2 Hydrochlorothiazide

The coadministration of hydrochlorothiazide 25 mg with teriparatide did not affect the serum calcium response to teriparatide 40 mcg. The effect of coadministration of a higher dose of hydrochlorothiazide with teriparatide on serum calcium levels has not been studied *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

7.3 Furosemide

Coadministration of intravenous furosemide (20 to 100 mg) with teriparatide 40 mcg in healthy people and patients with mild, moderate, or severe renal impairment (CrCl 13 to 72 mL/min) resulted in small increases in the serum calcium (2%) and 24-hour urine calcium (37%) responses to teriparatide that did not appear to be clinically important *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C — There are no adequate and well-controlled studies of FORTEO in pregnant women. In animal studies, teriparatide increased skeletal deviations and variations in mouse offspring at doses more than 60 times the equivalent human dose and produced mild growth retardation and reduced motor activity in rat offspring at doses more than 120 times the equivalent human dose. FORTEO should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus.

In animal studies, pregnant mice received teriparatide during organogenesis at subcutaneous doses 8 to 267 times the human dose. At doses ≥ 60 times the human dose, the fetuses showed an increased incidence of skeletal deviations or variations (interrupted rib, extra vertebra or rib). When pregnant rats received subcutaneous teriparatide during organogenesis at doses 16 to 540 times the human dose, the fetuses showed no abnormal findings.

In a perinatal/postnatal study, pregnant rats received subcutaneous teriparatide from organogenesis through lactation. Mild growth retardation in female offspring at doses ≥120 times the human dose (based on surface area, mcg/m^2). Mild growth retardation in male offspring and reduced motor activity in both male and female offspring occurred at maternal doses 540 times the human dose. There were no developmental or reproductive effects in mice or rats at doses 8 or 16 times the human dose, respectively.

Exposure multiples were normalized based on body surface area (mcg/m^2). Actual animal doses: mice (30 to 1000 mcg/kg/day); rats (30 to 1000 mcg/kg/day).

8.3 Nursing Mothers

It is not known whether teriparatide is excreted in human milk. Because of the potential for tumorigenicity shown for teriparatide in animal studies, a decision should be made whether to discontinue nursing or to discontinue the drug, taking into account the importance of the drug to the mother.

8.4 Pediatric Use

The safety and efficacy of FORTEO have not been established in any pediatric population. FORTEO should not be prescribed in patients at an increased baseline risk of osteosarcoma which include pediatric and young adult patients with open epiphyses. Therefore, FORTEO is not indicated for use in pediatric or young adult patients with open epiphyses *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

8.5 Geriatric Use

Of the patients receiving FORTEO in the osteoporosis trial of 1637 postmenopausal women, 75% were 65 years of age and over and 23% were 75 years of age and over. Of the patients receiving FORTEO in the osteoporosis trial of 437 men, 39% were 65 years of age and over and 13% were 75 years of age and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these subjects and younger subjects, and other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients, but greater sensitivity of some older individuals cannot be ruled out.

8.6 Hepatic Impairment

No studies have been performed in patients with hepatic impairment. *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8.7 Renal Impairment

In 5 patients with severe renal impairment (CrCl<30 mL/min), the AUC and $T_{1/2}$ of teriparatide were increased by 73% and 77%, respectively. Maximum serum concentration of teriparatide was not increased *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

10 OVERDOSAGE

Incidents of overdose in humans have not been reported in clinical trials. Teriparatide has been administered in single doses of up to 100 mcg and in repeated doses of up to 60 mcg/day for 6 weeks. The effects of overdose that might be expected include a delayed hypercalcemic effect and risk of orthostatic hypotension. Nausea, vomiting, dizziness, and headache might also occur.

In postmarketing spontaneous reports, there have been cases of medication errors in which the entire contents (up to 800 mcg) of the FORTEO delivery device (pen) have been administered as a single dose. Transient events reported have included nausea,

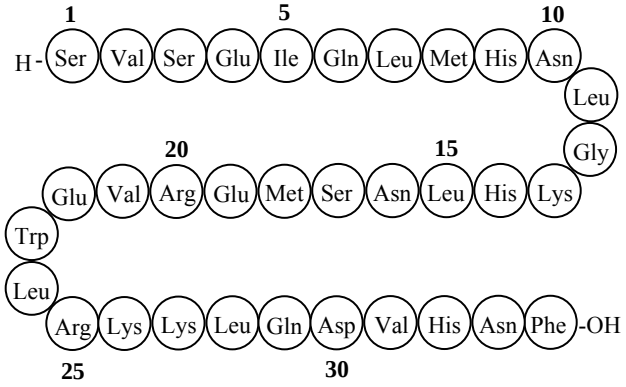
weakness/lethargy and hypotension. In some cases, no adverse events occurred as a result of the overdose. No fatalities associated with overdose have been reported.

Overdose Management — There is no specific antidote for teriparatide. Treatment of suspected overdose should include discontinuation of FORTEO, monitoring of serum calcium and phosphorus, and implementation of appropriate supportive measures, such as hydration.

11 DESCRIPTION

FORTEO (teriparatide [rDNA origin] injection) contains recombinant human parathyroid hormone (1-34), and is also called rhPTH (1-34). It has an identical sequence to the 34 N-terminal amino acids (the biologically active region) of the 84-amino acid human parathyroid hormone.

Teriparatide has a molecular weight of 4117.8 daltons and its amino acid sequence is shown below:



Teriparatide (rDNA origin) is manufactured using a strain of *Escherichia coli* modified by recombinant DNA technology. FORTEO is supplied as a sterile, colorless, clear, isotonic solution in a glass cartridge which is pre-assembled into a disposable delivery device (pen) for subcutaneous injection. Each prefilled delivery device is filled with either 3.3 mL to deliver 3 mL or 2.7 mL to deliver 2.4 mL. Each mL contains 250 mcg teriparatide (corrected for acetate, chloride, and water content), 0.41 mg glacial acetic acid, 0.1 mg sodium acetate (anhydrous), 45.4 mg mannitol, 3 mg Metacresol, and Water for Injection. In addition, hydrochloric acid solution 10% and/or sodium hydroxide solution 10% may have been added to adjust the product to pH 4.

Each cartridge, pre-assembled into a delivery device, delivers 20 mcg of teriparatide per dose each day for up to 28 days.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Endogenous 84-amino acid parathyroid hormone (PTH) is the primary regulator of calcium and phosphate metabolism in bone and kidney. Physiological actions of PTH include regulation of bone metabolism, renal tubular reabsorption of calcium and phosphate, and intestinal calcium absorption. The biological actions of PTH and teriparatide are mediated through binding to specific high-affinity cell-surface receptors. Teriparatide and the 34 N-terminal amino acids of PTH bind to these receptors with the same affinity and have the same physiological actions on bone and kidney. Teriparatide is not expected to accumulate in bone or other tissues.

The skeletal effects of teriparatide depend upon the pattern of systemic exposure. Once-daily administration of teriparatide stimulates new bone formation on trabecular and cortical (periosteal and/or endosteal) bone surfaces by preferential stimulation of osteoblastic activity over osteoclastic activity. In monkey studies, teriparatide improved trabecular microarchitecture and increased bone mass and strength by stimulating new bone formation in both cancellous and cortical bone. In humans, the anabolic effects of teriparatide manifest as an increase in skeletal mass, an increase in markers of bone formation and resorption, and an increase in bone strength. By contrast, continuous excess of endogenous PTH, as occurs in hyperparathyroidism, may be detrimental to the skeleton because bone resorption may be stimulated more than bone formation.

12.2 Pharmacodynamics

Pharmacodynamics in Men and Postmenopausal Women with Osteoporosis

Effects on Mineral Metabolism — Teriparatide affects calcium and phosphorus metabolism in a pattern consistent with the known actions of endogenous PTH (e.g., increases serum calcium and decreases serum phosphorus).

Serum Calcium Concentrations — When teriparatide 20 mcg is administered once daily, the serum calcium concentration increases transiently, beginning approximately 2 hours after dosing and reaching a maximum concentration between 4 and 6 hours (median increase, 0.4 mg/dL). The serum calcium concentration begins to decline approximately 6 hours after dosing and returns to baseline by 16 to 24 hours after each dose.

In a clinical study of postmenopausal women with osteoporosis, the median peak serum calcium concentration measured 4 to 6 hours after dosing with FORTEO (teriparatide 20 mcg) was 2.42 mmol/L (9.68 mg/dL) at 12 months. The peak serum calcium remained below 2.76 mmol/L (11.0 mg/dL) in >99% of women at each visit. Sustained hypercalcemia was not observed.

In this study, 11.1% of women treated with FORTEO had at least 1 serum calcium value above the upper limit of normal [2.64 mmol/L (10.6 mg/dL)] compared with 1.5% of women treated with placebo. The percentage of women treated with FORTEO whose serum calcium was above the upper limit of normal on consecutive 4- to 6-hour post-dose measurements was 3.0% compared with 0.2% of women treated with placebo. In these women, calcium supplements and/or FORTEO doses were reduced. The timing of these dose reductions was at the discretion of the investigator. FORTEO dose adjustments were made at varying intervals after the first observation of increased serum calcium (median 21 weeks). During these intervals, there was no evidence of progressive increases in serum calcium.

In a clinical study of men with either primary or hypogonadal osteoporosis, the effects on serum calcium were similar to those observed in postmenopausal women. The median peak serum calcium concentration measured 4 to 6 hours after dosing with FORTEO was 2.35 mmol/L (9.44 mg/dL) at 12 months. The peak serum calcium remained below 2.76 mmol/L (11.0 mg/dL) in 98% of men at each visit. Sustained hypercalcemia was not observed.

In this study, 6.0% of men treated with FORTEO daily had at least 1 serum calcium value above the upper limit of normal [2.64 mmol/L (10.6 mg/dL)] compared with none of the men treated with placebo. The percentage of men treated with FORTEO whose serum calcium was above the upper limit of normal on consecutive measurements was 1.3% (2 men) compared with none of the men treated with placebo. Although calcium supplements and/or FORTEO doses could have been reduced in these men, only calcium supplementation was reduced *[see Warnings and Precautions (5.5) and Adverse Reactions (6.1)]*.

In a clinical study of women previously treated for 18 to 39 months with raloxifene (n=26) or alendronate (n=33), mean serum calcium >12 hours after FORTEO injection was increased by 0.09 to 0.14 mmol/L (0.36 to 0.56 mg/dL), after 1 to 6 months of FORTEO treatment compared with baseline. Of the women pretreated with raloxifene, 3 (11.5%) had a serum calcium >2.76 mmol/L (11.0 mg/dL), and of those pretreated with alendronate, 3 (9.1%) had a serum calcium >2.76 mmol/L (11.0 mg/dL). The highest serum calcium reported was 3.12 mmol/L (12.5 mg/dL). None of the women had symptoms of hypercalcemia. There were no placebo controls in this study.

In the study of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, the effects of FORTEO on serum calcium were similar to those observed in postmenopausal women with osteoporosis not taking glucocorticoids.

Urinary Calcium Excretion — In a clinical study of postmenopausal women with osteoporosis who received 1000 mg of supplemental calcium and at least 400 IU of vitamin D, daily FORTEO increased urinary calcium excretion. The median urinary excretion of calcium was 4.8 mmol/day (190 mg/day) at 6 months and 4.2 mmol/day (170 mg/day) at 12 months. These levels were 0.76 mmol/day (30 mg/day) and 0.3 mmol/day (12 mg/day) higher, respectively, than in women treated with placebo. The incidence of hypercalciuria (>7.5 mmol Ca/day or 300 mg/day) was similar in the women treated with FORTEO or placebo.

In a clinical study of men with either primary or hypogonadal osteoporosis who received 1000 mg of supplemental calcium and at least 400 IU of vitamin D, daily FORTEO had inconsistent effects on urinary calcium excretion. The median urinary excretion of calcium was 5.6 mmol/day (220 mg/day) at 1 month and 5.3 mmol/day (210 mg/day) at 6 months. These levels were 0.5 mmol/day (20 mg/day) higher and 0.2 mmol/day (8.0 mg/day) lower, respectively, than in men treated with placebo. The incidence of hypercalciuria (>7.5 mmol Ca/day or 300 mg/day) was similar in the men treated with FORTEO or placebo.

Phosphorus and Vitamin D — In single-dose studies, teriparatide produced transient phosphaturia and mild transient reductions in serum phosphorus concentration. However, hypophosphatemia (<0.74 mmol/L or 2.4 mg/dL) was not observed in clinical trials with FORTEO.

In clinical trials of daily FORTEO, the median serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D was increased at 12 months by 19% in women and 14% in men, compared with baseline. In the placebo group, this concentration decreased by 2% in women and increased by 5% in men. The median serum 25-hydroxyvitamin D concentration at 12 months was decreased by 19% in women and 10% in men compared with baseline. In the placebo group, this concentration was unchanged in women and increased by 1% in men.

In the study of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, the effects of FORTEO on serum phosphorus were similar to those observed in postmenopausal women with osteoporosis not taking glucocorticoids.

Effects on Markers of Bone Turnover — Daily administration of FORTEO to men and postmenopausal women with osteoporosis in clinical studies stimulated bone formation, as shown by increases in the formation markers serum bone-specific alkaline phosphatase (BSAP) and procollagen I carboxy-terminal propeptide (PICP). Data on biochemical markers of bone turnover were available for the first 12 months of treatment. Peak concentrations of PICP at 1 month of treatment were approximately 41% above baseline, followed by a decline to near-baseline values by 12 months. BSAP concentrations increased by 1 month of treatment and continued to rise more slowly from 6 through 12 months. The maximum increases of BSAP were 45% above baseline in women and 23% in men. After discontinuation of therapy, BSAP concentrations returned toward baseline. The increases in formation markers were accompanied by secondary increases in the markers of bone resorption: urinary N-telopeptide (NTX) and urinary deoxypyridinoline (DPD), consistent with the physiological coupling of bone formation and resorption in skeletal remodeling.

Changes in BSAP, NTX, and DPD were lower in men than in women, possibly because of lower systemic exposure to teriparatide in men.

In the study of patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, the effects of FORTEO on serum markers of bone turnover were similar to those observed in postmenopausal women with osteoporosis not taking glucocorticoids.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption — Teriparatide is absorbed after subcutaneous injection; the absolute bioavailability is approximately 95% based on pooled data from 20-, 40-, and 80- mcg doses. The rates of absorption and elimination are rapid. The peptide reaches peak serum concentrations about 30 minutes after subcutaneous injection of a 20-mcg dose and declines to non-quantifiable concentrations within 3 hours.

Distribution — Systemic clearance of teriparatide (approximately 62 L/hr in women and 94 L/hr in men) exceeds the rate of normal liver plasma flow, consistent with both hepatic and extra-hepatic clearance. Volume of distribution, following intravenous injection, is approximately 0.12 L/kg. Intersubject variability in systemic clearance and volume of distribution is 25% to 50%. The half-life of teriparatide in serum is 5 minutes when administered by intravenous injection and approximately 1 hour when administered by subcutaneous injection. The longer half-life following subcutaneous administration reflects the time required for absorption from the injection site.

Metabolism and Excretion — No metabolism or excretion studies have been performed with teriparatide. However, the mechanisms of metabolism and elimination of PTH(1-34) and intact PTH have been extensively described in published literature. Peripheral metabolism of PTH is believed to occur by non-specific enzymatic mechanisms in the liver followed by excretion via the kidneys.

Pediatric Patients — Pharmacokinetic data in pediatric patients are not available *[see Warnings and Precautions (5.1)]*.

Geriatric Patients — No age-related differences in teriparatide pharmacokinetics were detected (range 31 to 85 years).

Gender — Although systemic exposure to teriparatide was approximately 20% to 30% lower in men than women, the recommended dose for both genders is 20 mcg/day.

Race — The populations included in the pharmacokinetic analyses were 98.5% Caucasian. The influence of race has not been determined.

Renal Impairment — No pharmacokinetic differences were identified in 11 patients with mild or moderate renal impairment [creatinine clearance (CrCl) 30 to 72 mL/min] administered a single dose of teriparatide. In 5 patients with severe renal impairment (CrCl<30 mL/min), the AUC and $T_{1/2}$ of teriparatide were increased by 73% and 77%, respectively. Maximum serum concentration of teriparatide was not increased. No studies have been performed in patients undergoing dialysis for chronic renal failure *[see Use in Specific Populations (8.7)]*.

Hepatic Impairment — No studies have been performed in patients with hepatic impairment. Non-specific proteolytic enzymes in the liver (possibly Kupffer cells) cleave PTH(1-34) and PTH(1-84) into fragments that are cleared from the circulation mainly by the kidney *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Drug Interactions

Digoxin — In a study of 15 healthy people administered digoxin daily to steady state, a single FORTEO dose did not alter the effect of digoxin on the systolic time interval (from electrocardiographic Q-wave onset to aortic valve closure, a measure of digoxin's calcium-mediated cardiac effect). However, sporadic case reports have suggested that hypercalcemia may predispose patients to digitalis toxicity. Because FORTEO may transiently increase serum calcium, FORTEO should be used with caution in patients taking digoxin *[see Drug Interactions (7.1)]*.

Hydrochlorothiazide — In a study of 20 healthy people, the coadministration of hydrochlorothiazide 25 mg with teriparatide did not affect the serum calcium response to teriparatide 40 mcg. The 24-hour urine excretion of calcium was reduced by a clinically unimportant amount (15%). The effect of coadministration of a higher dose of hydrochlorothiazide with teriparatide on serum calcium levels has not been studied *[see Drug Interactions (7.2)]*.

Furosemide — In a study of 9 healthy people and 17 patients with mild, moderate, or severe renal impairment (CrCl 13 to 72 mL/min), coadministration of intravenous furosemide (20 to 100 mg) with teriparatide 40 mcg resulted in small increases in the serum calcium (2%) and 24-hour urine calcium (37%) responses to teriparatide that did not appear to be clinically important *[see Drug Interactions (7.3)]*.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenesis — Two carcinogenicity bioassays were conducted in Fischer 344 rats. In the first study, male and female rats were given daily subcutaneous teriparatide injections of 5, 30, or 75 mcg/kg/day for 24 months from 2 months of age. These doses resulted in systemic exposures that were, respectively, 3, 20, and 60 times higher than the systemic exposure observed in humans following a subcutaneous dose of 20 mcg (based on AUC comparison). Teriparatide treatment resulted in a marked dose-related increase in the incidence of osteosarcoma, a rare malignant bone tumor, in both male and female rats. Osteosarcomas were observed at all doses and the incidence reached 40% to 50% in the high-dose groups. Teriparatide also caused a dose-related increase in

osteoblastoma and osteoma in both sexes. No osteosarcomas, osteoblastomas or osteomas were observed in untreated control rats. The bone tumors in rats occurred in association with a large increase in bone mass and focal osteoblast hyperplasia.

The second 2-year study was carried out in order to determine the effect of treatment duration and animal age on the development of bone tumors. Female rats were treated for different periods between 2 and 26 months of age with subcutaneous doses of 5 and 30 mcg/kg (equivalent to 3 and 20 times the human exposure at the 20-mcg dose, based on AUC comparison). The study showed that the occurrence of osteosarcoma, osteoblastoma and osteoma was dependent upon dose and duration of exposure. Bone tumors were observed when immature 2-month old rats were treated with 30 mcg/kg/day for 24 months or with 5 or 30 mcg/kg/day for 6 months. Bone tumors were also observed when mature 6-month old rats were treated with 30 mcg/kg/day for 6 or 20 months. Tumors were not detected when mature 6-month old rats were treated with 5 mcg/kg/day for 6 or 20 months. The results did not demonstrate a difference in susceptibility to bone tumor formation, associated with teriparatide treatment, between mature and immature rats.

The relevance of these animal findings to humans is uncertain.

Mutagenesis — Teriparatide was not genotoxic in any of the following test systems: the Ames test for bacterial mutagenesis; the mouse lymphoma assay for mammalian cell mutation; the chromosomal aberration assay in Chinese hamster ovary cells, with and without metabolic activation; and the in vivo micronucleus test in mice.

Impairment of Fertility — No effects on fertility were observed in male and female rats given subcutaneous teriparatide doses of 30, 100, or 300 mcg/kg/day prior to mating and in females continuing through gestation Day 6 (16 to 160 times the human dose of 20 mcg based on surface area, mcg/m^2).

13.2 Animal Toxicology

In single-dose rodent studies using subcutaneous injection of teriparatide, no mortality was seen in rats given doses of 1000 mcg/kg (540 times the human dose based on surface area, mcg/m^2) or in mice given 10,000 mcg/kg (2700 times the human dose based on surface area, mcg/m^2).

In a long-term study, skeletally mature ovariectomized female monkeys (N=30 per treatment group) were given either daily subcutaneous teriparatide injections of 5 mcg/kg or vehicle. Following the 18-month treatment period, the monkeys were removed from teriparatide treatment and were observed for an additional 3 years. The 5 mcg/kg dose resulted in systemic exposures that were approximately 6 times higher than the systemic exposure observed in humans following a subcutaneous dose of 20 mcg (based on AUC comparison). Bone tumors were not detected by radiographic or histologic evaluation in any monkey in the study.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women

The safety and efficacy of once-daily FORTEO, median exposure of 19 months, were examined in a double-blind, multicenter, placebo-controlled clinical study of 1637 postmenopausal women with osteoporosis (FORTEO 20 mcg, n=541).

All women received 1000 mg of calcium and at least 400 IU of vitamin D per day. Baseline and endpoint spinal radiographs were evaluated using the semiquantitative scoring. Ninety percent of the women in the study had 1 or more radiographically diagnosed vertebral fractures at baseline. The primary efficacy endpoint was the occurrence of new radiographically diagnosed vertebral fractures defined as changes in the height of previously undeformed vertebrae. Such fractures are not necessarily symptomatic.

Effect on Fracture Incidence

New Vertebral Fractures — FORTEO, when taken with calcium and vitamin D and compared with calcium and vitamin D alone, reduced the risk of 1 or more new vertebral fractures from 14.3% of women in the placebo group to 5.0% in the FORTEO group. This difference was statistically significant ($p<0.001$); the absolute reduction in risk was 9.3% and the relative reduction was 65%. FORTEO was effective in reducing the risk for vertebral fractures regardless of age, baseline rate of bone turnover, or baseline BMD (*see* Table 2).

Table 2. Effect of FORTEO on Risk of Vertebral Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis

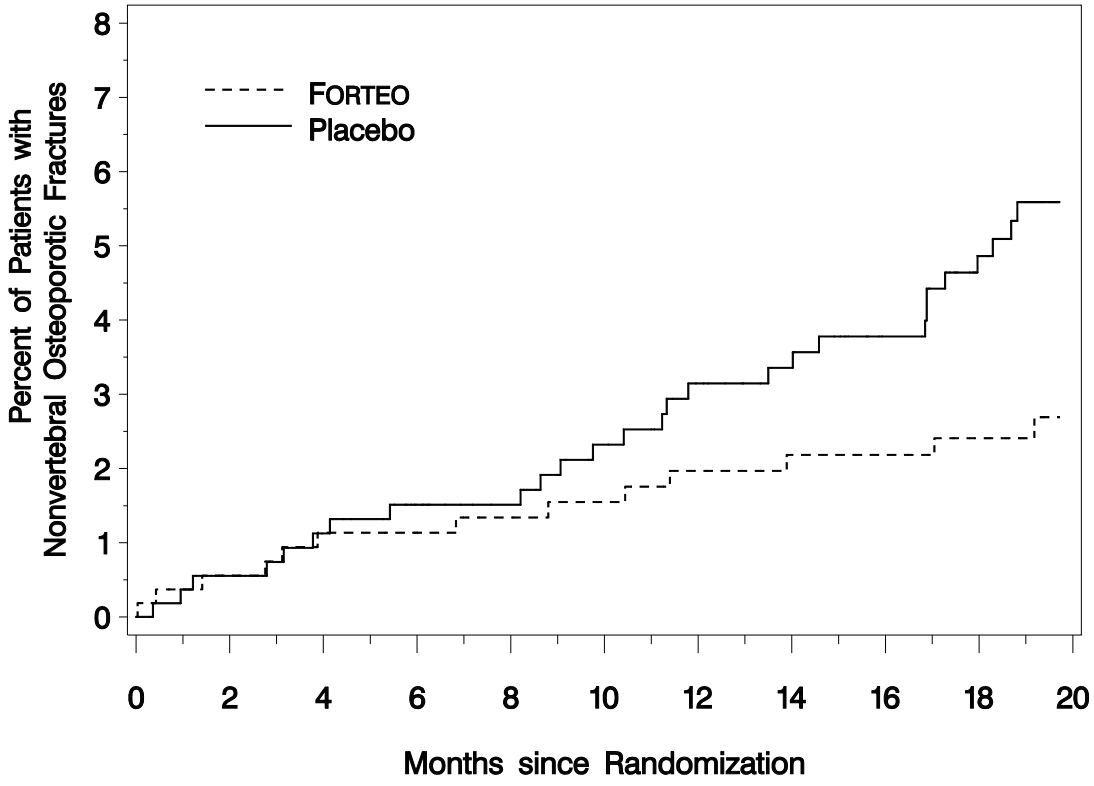
	Percent of Women With Fracture			
	FORTEO (N=444)	**Placebo (N=448)**	**Absolute Risk Reduction (%, 95% CI)**	**Relative Risk Reduction (%, 95% CI)**
New fracture (≥1)	5.0[a]	14.3	9.3 (5.5-13.1)	65 (45-78)
1 fracture	3.8	9.4		
2 fractures	0.9	2.9		
≥3 fractures	0.2	2.0		

[a] $p \leq 0.001$ compared with placebo.

New Nonvertebral Osteoporotic Fractures — FORTEO significantly reduced the risk of any nonvertebral fracture from 5.5% in the placebo group to 2.6% in the FORTEO group ($p<0.05$). The absolute reduction in risk was 2.9% and the relative reduction was 53%. The incidence of new nonvertebral fractures in the FORTEO group compared with the placebo group was ankle/foot (0.2%, 0.7%), hip (0.2%, 0.7%), humerus (0.4%, 0.4%), pelvis (0%, 0.6%), ribs (0.6%, 0.9%), wrist (0.4%, 1.3%), and other sites (1.1%, 1.5%), respectively.

The cumulative percentage of postmenopausal women with osteoporosis who sustained new nonvertebral fractures was lower in women treated with FORTEO than in women treated with placebo (*see* Figure 1).

Figure 1. Cumulative Percentage of Postmenopausal Women with Osteoporosis Sustaining New Nonvertebral Osteoporotic Fractures



Effect on Bone Mineral Density (BMD)

FORTEO increased lumbar spine BMD in postmenopausal women with osteoporosis. Statistically significant increases were seen at 3 months and continued throughout the treatment period. Postmenopausal women with osteoporosis who were treated with FORTEO had statistically significant increases in BMD from baseline to endpoint at the lumbar spine, femoral neck, total hip, and total body (*see* Table 3).

Table 3. Mean Percent Change in BMD from Baseline to Endpoint[a] in Postmenopausal Women with Osteoporosis, Treated with FORTEO or Placebo for a Median of 19 Months

	FORTEO N=541	**Placebo N=544**
Lumbar spine BMD	9.7[b]	1.1
Femoral neck BMD	2.8[c]	-0.7
Total hip BMD	2.6[c]	-1.0
Trochanter BMD	3.5[c]	-0.2
Intertrochanter BMD	2.6[c]	-1.3

Ward's triangle BMD	4.2[c]	-0.8
Total body BMD	0.6[c]	-0.5
Distal 1/3 radius BMD	-2.1	-1.3
Ultradistal radius BMD	-0.1	-1.6

[a] Intent-to-treat analysis, last observation carried forward.

[b] p<0.001 compared with placebo.

[c] p<0.05 compared with placebo.

FORTEO treatment increased lumbar spine BMD from baseline in 96% of postmenopausal women treated. Seventy-two percent of patients treated with FORTEO achieved at least a 5% increase in spine BMD, and 44% gained 10% or more.

Both treatment groups lost height during the trial. The mean decreases were 3.61 and 2.81 mm in the placebo and FORTEO groups, respectively.

Bone Histology

The effects of teriparatide on bone histology were evaluated in iliac crest biopsies of 35 postmenopausal women treated for 12 to 24 months with calcium and vitamin D and teriparatide 20 or 40 mcg/day. Normal mineralization was observed with no evidence of cellular toxicity. The new bone formed with teriparatide was of normal quality (as evidenced by the absence of woven bone and marrow fibrosis).

14.2 Treatment to Increase Bone Mass in Men with Primary or Hypogonadal Osteoporosis

The safety and efficacy of once-daily FORTEO, median exposure of 10 months, were examined in a double-blind, multicenter, placebo-controlled clinical study of 437 men with either primary (idiopathic) or hypogonadal osteoporosis (FORTEO 20 mcg, n=151). All men received 1000 mg of calcium and at least 400 IU of vitamin D per day. The primary efficacy endpoint was change in lumbar spine BMD.

FORTEO increased lumbar spine BMD in men with primary or hypogonadal osteoporosis. Statistically significant increases were seen at 3 months and continued throughout the treatment period. FORTEO was effective in increasing lumbar spine BMD regardless of age, baseline rate of bone turnover, and baseline BMD. The effects of FORTEO at additional skeletal sites are shown in Table 4.

FORTEO treatment for a median of 10 months increased lumbar spine BMD from baseline in 94% of men treated. Fifty-three percent of patients treated with FORTEO achieved at least a 5% increase in spine BMD, and 14% gained 10% or more.

Table 4. Mean Percent Change in BMD from Baseline to Endpoint[a] in Men with Primary or Hypogonadal Osteoporosis, Treated with FORTEO or Placebo for a Median of 10 Months

	FORTEO N=151	**Placebo N=147**
Lumbar spine BMD	5.9[b]	0.5
Femoral neck BMD	1.5[c]	0.3
Total hip BMD	1.2	0.5
Trochanter BMD	1.3	1.1
Intertrochanter BMD	1.2	0.6
Ward's triangle BMD	2.8	1.1
Total body BMD	0.4	-0.4
Distal 1/3 radius BMD	-0.5	-0.2
Ultradistal radius BMD	-0.5	-0.3

[a] Intent-to-treat analysis, last observation carried forward.

[b] p<0.001 compared with placebo.

[c] p<0.05 compared with placebo.

14.3 Treatment of Men and Women with Glucocorticoid-Induced Osteoporosis

The efficacy of FORTEO for treating glucocorticoid-induced osteoporosis was assessed in a randomized, double-blind, active-controlled trial of 428 patients (19% men, 81% women) aged 22 to 89 years (mean 57 years) treated with ≥5 mg/day prednisone or equivalent for a minimum of 3 months. The duration of the trial was 18 months with 214 patients exposed to FORTEO. In the FORTEO group, the baseline median glucocorticoid dose was 7.5 mg/day and the median duration of glucocorticoid use was 1.5 years. The mean (SD) baseline lumbar spine BMD was 0.85 ± 0.13 g/cm^2 and lumbar spine BMD T-score was –2.5 ± 1 (number of

standard deviations below the mean BMD value for healthy adults). A total of 30% of patients had prevalent vertebral fracture(s) and 43% had prior non-vertebral fracture(s). The patients had chronic rheumatologic, respiratory or other diseases that required sustained glucocorticoid therapy. All patients received 1000 mg of calcium plus 800 IU of vitamin D supplementation per day.

Because of differences in mechanism of action (anabolic vs. anti-resorptive) and lack of clarity regarding differences in BMD as an adequate predictor of fracture efficacy, data on the active comparator are not presented.

Effect on Bone Mineral Density (BMD)

In patients with glucocorticoid-induced osteoporosis, FORTEO increased lumbar spine BMD compared with baseline at 3 months through 18 months of treatment. In patients treated with FORTEO, the mean percent change in BMD from baseline to endpoint was 7.2% at the lumbar spine, 3.6% at the total hip, and 3.7% at the femoral neck ($p<0.001$ all sites). The relative treatment effects of FORTEO were consistent in subgroups defined by gender, age, geographic region, body mass index, underlying disease, prevalent vertebral fracture, baseline glucocorticoid dose, prior bisphosphonate use, and glucocorticoid discontinuation during trial.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

16.1 How Supplied

The FORTEO delivery device (pen) is available in the following package sizes:

- 3 mL prefilled delivery device NDC 0002-8971-01 (MS8971).
- 2.4 mL prefilled delivery device NDC 0002-8400-01 (MS8400).

16.2 Storage and Handling

- The FORTEO delivery device should be stored under refrigeration at 2° to 8°C (36° to 46°F) at all times.
- Recap the delivery device when not in use to protect the cartridge from physical damage and light.
- During the use period, time out of the refrigerator should be minimized; the dose may be delivered immediately following removal from the refrigerator.
- Do not freeze. Do not use FORTEO if it has been frozen.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

See Medication Guide.

17.1 Potential Risk of Osteosarcoma and Voluntary FORTEO Patient Registry

Patients should be made aware that in rats, teriparatide caused an increase in the incidence of osteosarcoma (a malignant bone tumor) that was dependent on dose and treatment duration. Patients should be encouraged to enroll in the voluntary FORTEO Patient Registry, which is designed to collect information about any potential risk of osteosarcoma in patients who have taken FORTEO. Enrollment information can be obtained by calling 1-866-382-6813, or by visiting www.forteoregistry.rti.org.

17.2 Orthostatic Hypotension

FORTEO should be administered initially under circumstances where the patient can immediately sit or lie down if symptoms occur. Patients should be instructed that if they feel lightheaded or have palpitations after the injection, they should sit or lie down until the symptoms resolve. If symptoms persist or worsen, patients should be instructed to consult a physician before continuing treatment *[see Warnings and Precautions (5.7)]*.

17.3 Hypercalcemia

Although symptomatic hypercalcemia was not observed in clinical trials, physicians should instruct patients taking FORTEO to contact a health care provider if they develop persistent symptoms of hypercalcemia (e.g., nausea, vomiting, constipation, lethargy, muscle weakness).

17.4 Other Osteoporosis Treatment Modalities

Patients should be informed regarding the roles of supplemental calcium and/or vitamin D, weight-bearing exercise, and modification of certain behavioral factors such as cigarette smoking and/or alcohol consumption.

17.5 Use of Delivery Device (Pen)

Patients and caregivers who administer FORTEO should be instructed on how to properly use the delivery device (refer to *User Manual*), properly dispose of needles, and be advised not to share their delivery device with other patients. The contents of the delivery device should NOT be transferred to a syringe.

Each FORTEO delivery device can be used for up to 28 days including the first injection from the delivery device. After the 28-day use period, discard the FORTEO delivery device, even if it still contains some unused solution.

17.6 Availability of Medication Guide and User Manual

Patients should read the *Medication Guide* and delivery device (pen) *User Manual* before starting therapy with FORTEO and re-read them each time the prescription is renewed. Patients need to understand and follow the instructions in the FORTEO delivery device *User Manual*. Failure to do so may result in inaccurate dosing.

Literature revised July 22, 2009

Manufactured by Lilly France - F-67640 Fegersheim, France
for Eli Lilly and Company - Indianapolis, IN 46285, USA

www.forteo.com

Copyright © 2002, 2009, Eli Lilly and Company. All rights reserved.

PA 9401 FSAMP

添付文書ハイライト

ハイライトは、安全にそして有効に FORTEO を使うために必要な全情報を含んでいるわけではない。添付文書を参照すること。

FORTEO（テリパラチド[rDNA 由来]注射剤）皮下注射用

米国での承認取得：2002

警告：骨肉腫の潜在的リスク

添付文書の警告欄を参照のこと。

- **ラットにおいて、テリパラチドの投与により骨肉腫、悪性骨腫瘍の発現頻度が増加した。（5.1、13.1）**
- **ラットにおいて発現した骨肉腫がヒトに起こり得る可能性は不明のため、治療上期待される有益性が、予期される危険性を上回ると判断される患者にのみ FORTEO を処方すること。（5.1）**
- **FORTEO は、ベースラインとして骨肉腫発生の危険性が高い患者（骨ページェット病の患者、原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者、骨端線が閉じていない小児又は若年成人、過去に骨への放射線治療を受けた患者等）には処方してはならない（5.1）**

最近の主な改訂

効能・効果、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療（1.3）
07/2009

用法・用量、グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療（2.3）
07/2009

効能・効果

FORTEO は遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン（1-34）［rhPTH(1-34)］であり、以下の適応を有する。

- 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療（1.1）
- 骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加（1.2）
- 骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療（1.3）

用法・用量

- 推奨用量は 1 日 1 回 20 μg の皮下投与である。（2.1、2.2、2.3）
- FORTEO は大腿部又は腹部に皮下投与すること。（2.4）
- 起立性低血圧の徴候が見られる場合には、FORTEO の投与開始時は、座位あるいは横臥位がとれる環境下で投与すること。（2.4）
- 患者の生涯のうち 2 年を超えての本剤の使用は勧められない。（2.5）

剤型及び濃度

1 日 20 μg を 28 日間反復にて皮下注射を行うための注射液充てん済み注入器（3）

禁忌

- テリパラチド又は本剤の添加物に過敏症のある患者。（4）

警告及び使用上の注意

- 骨ページェット病、小児又は骨端線が閉じていない若年者、過去に骨への放射線治療を受けた患者は FORTEO を投与しないこと。（5.1、8.4）
- 投与期間：患者の生涯のうち 2 年を超えての本剤の使用は勧められない。（5.2）
- 悪性骨腫瘍、転移性骨腫瘍、骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患、高カルシウム血症を有する患者には本剤を投与しないこと。（5.3、5.4、5.5）
- 臨床検査値変動：FORTEO は血清中カルシウム、尿中カルシウム、血清中尿酸を上昇させる可能性がある。（5.5、5.6）
- 尿路結石：活動性の尿路結石を有する患者又は最近尿路結石を罹患した患者では、症状が悪化するおそれがあるため慎重に投与すること。（5.6）
- 起立性低血圧：FORTEO の初回投与時に一過性の起立性低血圧が認められる可能性がある。（5.7）

副作用

一般的な副作用（>10%）：関節痛、疼痛、悪心（6.1）

因果関係があると疑われる副作用を報告するには、イーライリリー株式会社 1-800-545-5979、FDA 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch に連絡すること。

薬物相互作用

ジゴキシン：ジギタリス使用中の患者に本剤を投与する場合は慎重に行うこと。一過性の高カルシウム血症により患者がジギタリス中毒を発症しやすくなる可能性がある。（5.8、7.1、12.3）

特別な集団への投与

- 妊娠：動物実験により、胎児への影響が認められている。（8.1）
- 授乳婦：授乳又は薬剤中止の判断は、母親への薬剤投与の重要性を考慮し決定すること。（8.3）
- 小児：ベースラインとして骨肉腫発生の危険性が高いので、小児又は骨端線が閉じていない若年者には FORTEO を投与しないこと。（5.1、8.4）

17 患者向け情報及びメディケーションガイドを参照すること。

添付文書

警告：骨肉腫の潜在的リスク

1 効能・効果

1.1 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療

1.2 骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加

1.3 骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療

2 用法・用量

2.1 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療

2.2 骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加

2.3 骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療

2.4 用法

2.5 投与期間

3 剤型及び濃度

4 禁忌

5 警告及び使用上の注意

5.1 骨肉腫

5.2 投与期間

5.3 悪性骨腫瘍又は転移性骨腫瘍

5.4 代謝性骨疾患

5.5 高カルシウム血症及び高カルシウム血症症状

5.6 尿路結石又は高カルシウム尿症

5.7 起立性低血圧

5.8 薬物相互作用

6 副作用

6.1 臨床試験成績

6.2 市販後報告

7 薬物相互作用

7.1 ジゴキシン

7.2 ヒドロクロロチアジド

7.3 フロセミド

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

8.3 授乳婦

8.4 小児への投与

8.5 高齢者への投与

8.6 肝障害

8.7 腎障害

10 過量投与

11 性状

12 臨床薬理

12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.1 がん原性、変異原性、生殖能
13.2 動物毒性
14 臨床試験
14.1 閉経後骨粗鬆症を有する女性への投与
14.2 原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性における骨量増加を目的とした投与
14.3 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の男性及び女性への投与
16 包装及び保存方法
16.1 包装
16.2 保存方法及び取り扱い
17 患者向け情報
17.1 骨肉腫の潜在的リスクおよび任意 FORTEO 患者登録
17.2 起立性低血圧
17.3 高カルシウム血症
17.4 骨粗鬆症の他の治療法
17.5 注入器（ペン）の使用
17.6 メディケーションガイド とユーサーマニュアルの利用

添付文書

警告：骨肉腫の潜在的リスク

雌雄のラットにおいて、テリパラチドの投与量及び投与期間に依存して骨肉腫（悪性骨腫瘍）の発現頻度が増加した。この作用は、ヒトに 20 μg を投与した場合の 3～60 倍にあたる全身曝露量において認められた。ラットにおいて発現した骨肉腫がヒトに起こり得る可能性は不明のため、治療上期待される有益性が、予期される危険性を上回ると判断される患者にのみ FORTEO®を処方すること。FORTEO®は、ベースラインとして骨肉腫発生の危険性が高い患者（骨ページェット病の患者、原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者、骨端線が閉じていない小児又は若年成人、過去に骨への放射線治療を受けた患者等）には処方してはならない*[警告及び使用上の注意（5.1）、副作用（6.2）、非臨床毒性（13.1）参照]*。

1 効能・効果

1.1 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療

FORTEO の適応は、骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療である。これには、骨粗鬆症性骨折の既往がある、骨折の危険因子を複数有する、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効又は忍容性が問題で実施できない患者が含まれる。閉経後骨粗鬆症を有する女性では、FORTEO は椎体及び非椎体骨折の発生率を低下させる *[臨床試験（14.1）参照]*。

1.2 骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加

FORTEO は、骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加を適応とする。これには、骨粗鬆症性骨折の既往がある、骨折の危険因子を複数有する、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効又は忍容性が問題で実施できない患者が含まれる *[臨床試験（14.2）参照]*。

1.3 骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療

FORTEO の適応は、全身性グルココルチコイド維持療法（プレドニゾン換算で 1 日投与量が 5 mg 以上）に関連する骨折の危険性の高い骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療である。これには、骨粗鬆症性骨折の既往がある、骨折の危険因子を複数有する、あるいは他の骨粗鬆症治療が無効又は忍容性が問題で実施できない患者が含まれる *[臨床試験（14.3）参照]*。

2 用法・用量

2.1 骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症を有する女性の治療

推奨用量は 1 日 1 回 20 μg の皮下投与である。

2.2 骨折の危険性の高い原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性の骨量増加

推奨用量は 1 日 1 回 20 μg の皮下投与である。

2.3 骨折の危険性の高いグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性の治療

推奨用量は 1 日 1 回 20 μg の皮下投与である。

2.4 用法

・FORTEO は大腿部又は腹部に皮下投与する。FORTEO を静脈内又は筋肉内投与した場合の安全性、有効性に関するデータは得られていない。

・起立性低血圧の徴候が見られる場合には、FORTEO の投与開始時は、座位あるいは横臥位がとれる環境下で投与すること *[警告及び使用上の注意（5.7）参照]* 。

・非経口薬剤では、溶液又は容器が許す場合は、投与前に微粒子及び着色が認められないか視覚的に確認すること。FORTEO は無色透明の液体である。微粒子、混濁、あるいは着色が認められる場合は使用しないこと。

・FORTEO 用注入器を適切に使用するため、FORTEO を投与する患者及び介護者は、資格を有する医療従事者から適切な訓練・指導を受けること *[患者カウンセリング情報（17.5）参照]* 。

2.5 投与期間

2 年間を超える FORTEO 投与の安全性及び有効性は検討されていない。したがって、患者の生涯のうち 2 年を超えての本剤の使用は勧められない。

3 剤型及び濃度

1 日 20 μg を 28 日間反復にて皮下注射を行うための注射液充てん済み注入器

4 禁忌

以下の患者に FORTEO を投与しないこと

・テリパラチド又は本剤の添加物に過敏症のある患者。血管浮腫やアナフィラキシーが反応として認められる *[副作用（6.2）参照]* 。

5 警告及び使用上の注意

5.1 骨肉腫

雌雄のラットにおいて、テリパラチドの投与量及び投与期間に依存して骨肉腫（悪性骨腫瘍）の発現頻度が増加した*[警告及び非臨床毒性（13.1）参照]*。

以下のような患者は、ベースラインとして骨肉腫発生の危険性が高いので、FORTEO を投与しないこと。

- 骨ページェット病。原因不明のアルカリフォスファターゼ上昇は、骨ページェット病を示唆している可能性がある。
- 小児又は骨端線が閉じていない若年者。
- 過去に骨への放射線治療を受けた患者。

患者は FORTEO 患者登録（任意）への登録を促されるべきである。本患者登録は潜在的リスクである骨肉腫の情報収集を目的としている。登録に関する情報は、1-866-382-6813 または 以下へアクセスすること：www.forteoregistry.rti.org

5.2 投与期間

2 年を超えて FORTEO を投与した場合の安全性と有効性については検討していない。したがって患者の生涯のうち 2 年を超える投与は推奨しない。

5.3 悪性骨腫瘍又は転移性骨腫瘍

悪性骨腫瘍又は転移性骨腫瘍を有する患者には本剤を投与しないこと。

5.4 代謝性骨疾患

骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者には本剤を投与しないこと。

5.5 高カルシウム血症及び高カルシウム血症症状

高カルシウム血症を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない。高カルシウム血症を悪化させる可能性があるので、このような患者には本剤を投与しないこと。原発性副甲状腺機能亢進症などの高カルシウム血症を有する患者には FORTEO を投与しないこと。

5.6 尿路結石又は高カルシウム尿症

臨床試験における尿路結石の発現頻度は、FORTEO 投与群とプラセボ投与群で類似していた。しかし、活動性の尿路結石を有する患者を対象とした試験は実施していない。活動性の尿路結石、又は高カルシウム尿症の合併が疑われる場合は、尿中カルシウム排泄量の測定を考慮すること。活動性の尿路結石を有する患者又は最近尿路結石を罹患した患者では、症状が悪化するおそれがあるため慎重に投与すること。

5.7 起立性低血圧

FORTEO の投与開始時は、万一の起立性低血圧発現に備え、直ちに座位、あるいは横伏位をとれる環境下で投与すること。テリパラチドの短期臨床薬理試験において、5%の被験者において一過性の起立性低血圧が認められた。通常、本剤の投与後 4 時間以内に発現し数分～数時間で自然に消失した。一過性の起立性低血圧が発現する場合は、初回投与から数回以内の投与で発現し、患者に臥位をとらせることにより回復し、投与継続に問題はなかった。

5.8 薬物相互作用

高カルシウム血症により患者がジギタリス中毒を発症しやすくなる可能性がある。本剤により血清中カルシウム濃度が一過性に上昇するため、ジギタリス使用中の患者に本剤を投与する場合は慎重に行うこと。*[薬物相互作用（7.1）臨床薬理（12.3）参照]*

6 副作用

6.1 臨床試験成績

臨床試験は様々な状況下で実施されるため、臨床試験において認められた副作用の発現率は他剤の臨床試験において認められた副作用発現率と直接比較することはできない。また、実際に医療現場で認められる発現率と異なる可能性もある。

男性及び閉経後女性での骨粗鬆症治療

男性及び閉経後女性での骨粗鬆症治療における FORTEO の安全性は、28 歳から 86 歳（平均 67 歳）の 1382 例（男性 21%、女性 79%）を対象とした 2 つの無作為化プラセボ対照二重盲検試験において評価された。投与期間の中央値は男性 11 ヵ月、女性 19 ヵ月で、FORTEO 投与患者は 691 例、プラセボ投与患者も 691 例である。全例にカルシウム 1000 mg/日及び 400 IU/日以上のビタミン D を補給した。

死亡は FORTEO 群及びプラセボ群共に 1%であった。重篤な有害事象の発現率は FORTEO で 16%、プラセボで 19%であった。有害事象による早期中止率は FORTEO 群で 7%、プラセボ群で 6%であった。

骨粗鬆症を有する男性及び閉経後女性を対象とした 2 つの主要な臨床試験において FORTEO 群における発現頻度が 2%以上、かつプラセボ群よりも発現頻度が高い有害事象を表 1 に示す。

表 1. 骨粗鬆症を有する男性及び女性を対象とした 2 つの主要な臨床試験において、FORTEO 群における発現頻度が 2%以上、かつプラセボ群よりも発現頻度が高い有害事象 因果関係の有無にかかわらず示す

		FORTEO 群 n=691	プラセボ群 n=691
有害事象の分類		(%)	(%)
全身	疼痛	21.3	20.5
	頭痛	7.5	7.4
	無力症	8.7	6.8
	頸部痛	3.0	2.7
心血管系	高血圧	7.1	6.8
	狭心症	2.5	1.6
	失神	2.6	1.4
消化器系	悪心	8.5	6.7
	便秘	5.4	4.5
	下痢	5.1	4.6
	消化不良	5.2	4.1
	嘔吐	3.0	2.3
	胃腸障害	2.3	2.0
	歯の障害	2.0	1.3
筋骨格系	関節痛	10.1	8.4
	下肢痙攣	2.6	1.3
神経系	浮動性めまい	8.0	5.4
	うつ病	4.1	2.7
	不眠症	4.3	3.6
	回転性めまい	3.8	2.7
呼吸器系	鼻炎	9.6	8.8
	咳嗽増加	6.4	5.5
	咽頭炎	5.5	4.8
	呼吸困難	3.6	2.6

	肺炎	3.9	3.3
皮膚・付属器	発疹	4.9	4.5
	発汗	2.2	1.7

免疫原性－大規模な臨床試験において、FORTEO 投与女性の 3%（15/541）にテリパラチドと交差反応する抗体が認められた。通常、抗体は投与開始から 12 ヵ月後に初めて検出され、投与中止後に消失した。過敏反応、アレルギー反応は認められなかった。また、血清中カルシウム濃度、BMD 反応に影響する抗体形成は認められなかった。

臨床検査

血清中カルシウム－FORTEO 投与によって血清カルシウムが一過性に上昇し投与後約 4～6 時間で最大となるが、投与 16 時間以降の血清中カルシウム濃度は、投与前値と差がなかった。臨床試験において、FORTEO 投与後 4～6 時間で一過性の高カルシウム血症を 1 回以上発現した被験者は、プラセボ群の女性で 2%、男性では 1 例も認められなかったが、FORTEO 群では女性で 11%、男性で 6%に増加した。FORTEO 群において一過性の高カルシウム血症がその後の測定時点でも連続して認められたのは、女性で 3%、男性では 1%であった。

尿中カルシウム－FORTEO により尿中カルシウム排泄量は増加するが、臨床試験における高カルシウム尿症の発現頻度は、FORTEO 投与群とプラセボ投与群で類似していた *[臨床薬理（12.2）参照]*。

血清中尿酸－FORTEO は血清中尿酸濃度を上昇させる。臨床試験では、プラセボ群 1%において血清中尿酸濃度が基準値上限を超えたのに対し、FORTEO 群では 3%であった。しかし、高尿酸血症による痛風、関節痛、尿路結石の増加は認められなかった。

腎機能－臨床試験では、臨床的に重要と考えられる腎臓への有害な作用は認めなれなかった。クレアチニンクリアランス、血中尿素窒素（BUN）、クレアチニン、血清中電解質、尿の比重及び pH、尿沈渣を測定した。

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性を対象とした臨床試験

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症を有する男性及び女性での FORTEO の安全性は、5 mg/日以上のプレドニゾンまたはそれに同等のステロイドを 3 ヵ月以上投与した 22 歳から 89 歳（平均 57 歳）の 428 例（男性 19%、女性 81%）を対象に実施した無作為化実薬対照二重盲検比較試験において評価された。214 例が FORTEO 投与、214 例がビスフォスホネートの経口連日投与（実薬対照）で、試験期間は 18 ヵ月であった。全例に、カルシウム 1000 mg/日及び 800 IU/日のビタミン D を補給した。

死亡は FORTEO 群で 4%、実薬対照群で 6%であった。重篤な有害事象の発現率は、肺炎（FORTEO 群 3%、実薬対照群 1%）を含め、FORTEO 群で 21%、実薬対照群で 18%であった。有害事象による早期中止率は、浮動性めまい（FORTEO 群 2%、実薬対照群 0%）も含め、FORTEO 群で 15%、実薬対照群で 12%であった。

FORTEO 群でより頻度が高く報告された有害事象で、実薬対照群と比較して少なくとも 2%の差が認められた有害事象は、悪心（14%、7%）、胃炎（7%、3%）、肺炎（6%、3%）、呼吸困難（6%、3%）、不眠症（5%、1%）、不安（4%、1%）、帯状疱疹（3%、1%）であった。

6.2 市販後報告

FORTEO の承認後以下の副作用が報告されている。これらの事象は自発的に不特定の集団から報告されているため頻度や因果関係について、信頼性のある算出が常に可能なわけではない。

・骨肉腫：骨腫瘍および骨肉腫の症例が市販後、稀に報告されている。FORTEO との因果関係は不明である。骨肉腫に関する長期調査を継続中である*[警告及び使用上の注意（5.1）参照]*。

・高カルシウム血症：13.0 mg/dL を超える高カルシウム血症が報告されている。

市販後に報告された FORTEO と時間的関連性が認められる有害事象は以下のとおりである（ただし、因果関係を有するとは限らない）。

・アレルギー反応：アナフィラキシー反応、薬物過敏症、血管浮腫、蕁麻疹

・臨床検査：高尿酸血症

・呼吸器系：急性呼吸困難、胸痛

・筋骨格系：下肢又は背部筋攣縮

・その他：注射部位疼痛、腫脹、内出血を含む注射部位反応、口腔/顔面浮腫

7 薬物相互作用

7.1 ジゴキシン

本剤を単回投与した時、心収縮時間（心電図の Q 波開始から大動脈弁閉鎖まで。ジゴキシンのカルシウムを介した心臓に対する効果の指標。）に対するジゴキシンの作用に影響は認められなかった。しかし、本剤により血清中カルシウム濃度が一過性に上昇する可能性があるため、ジギタリス使用中の患者に本剤を投与する場合は慎重に行うこと*[警告及び使用上の注意（5.8）及び臨床薬理（12.3）参照]*。

7.2 ヒドロクロロチアジド

テリパラチドとヒドロクロロチアジド 25 mg を併用した時、テリパラチド 40 μg の投与に対する血清中カルシウムの反応に影響を与えなかった。より高用量のヒドロクロロチアジドをテリパラチドと併用した場合の血清中カルシウム濃度に対する影響については検討していない*[臨床薬理（12.3）参照]*。

7.3 フロセミド

健康成人及び軽度、中等度、重度の腎障害（CrCl 13～72 mL/min）を有する患者を対象として、静脈内投与のフロセミド（20～100 mg）をテリパラチド 40 μg と併用した時、血清中カルシウム濃度及び 24 時間尿中カルシウム排泄量がテリパラチド単独投与時と比べ僅かに増加（それぞれ 2%及び 37%）したが、臨床的に重要なものではなかった*[臨床薬理（12.3）参照]* 。

8 特別な集団への投与

8.1 妊娠

胎児危険度分類 C－妊婦に対する FORTEO の投与を検討した適切な試験はない。動物実験において、テリパラチドをヒトへの投与量の 60 倍以上投与したマウスの胎児において骨格異常あるいは変異の増加が認められた。また、ヒトへの投与量の 120 倍以上投与したラットの出生児では軽度の成長遅延と運動量低下が認められた。妊娠中は、FORTEO によるベネフィットが胎児へのリスクを上回る場合のみ投与するべきである。

動物実験において、器官形成期の妊娠マウスにヒトへの投与量の 8 から 267 倍のテリパラチドを皮下投与した。ヒトへの投与量の 60 倍以上投与したマウスの胎児において、骨格異常あるいは変異（不連続肋骨、過剰椎骨または過剰肋骨）の発現頻度が増加した。ヒトへの投与量の 16 から 540 倍のテリパラチドを皮下投与した器官形成期の妊娠ラットにおいて、胎児で異常は認められなかった。

出生前/出生後の試験として、テリパラチドを器官形成期から授乳期まで妊娠ラットに皮下投与した。ヒトへの投与量の 120 倍以上（表面積μg/m^2 換算に基づく）投与されたラットの雌の出生児において軽度の成長遅延が認められた。妊娠時の投与量がヒトの 540 倍であったラットでは雄の出生児において軽度の成長遅延が認められ、雌雄の出生児において運動量低下が認められた。ヒトの投与量の 8 又は 16 倍投与されたマウス及びラットにおいて発生あるいは生殖への影響は認められなかった。投与量の倍数は体表面積（μg/m^2）によって計算している。実際の動物への投与量：マウス（30 μg/kg/日から 1000 μg/kg/日）、ラット（30 μg/kg/日から 1000 μg/kg/日）

8.3 授乳婦

テリパラチドの母乳への移行の有無は不明である。動物実験において腫瘍原性の可能性が認められたため、授乳中止又は薬剤中止の判断は、母親への薬剤投与の重要性を考慮し決定すること。

8.4 小児への投与

小児における FORTEO の安全性及び有効性は確立していない。小児又は骨端線が閉じていない若年者では骨肉腫のリスクが高いため、FORTEO は投与しないこと。FORTEO は小児又は骨端線が閉じていない若年者に対しての適応はない*[警告及び使用上の注意（5.1）参照]*。

8.5 高齢者への投与

閉経後骨粗鬆症を有する女性 1637 例を対象とした臨床試験において、FORTEO を投与された被験者の 75%は 65 歳以上で、23%は 75 歳以上であった。骨粗鬆症を有する男性 437 例を対象とした臨床試験では、FORTEO を投与された被験者の 39%は 65 歳以上で、13%は 75 歳以上であった。高齢被験者における安全性及び有効性は、若年被験者と比較して全般的に差は認められなかった。また、他の報告された臨床試験成績においても高齢者と若年者の反応に違いは認められていないが、高齢者は感受性が高い可能性も否定できない。

8.6 肝障害

肝障害を有する患者を対象とした臨床試験は実施していない*[臨床薬理（12.3）参照]*。

8.7 腎障害

重度（CrCl<30 mL/min）の腎障害を有する 5 例の被験者において、AUC と $T_{1/2}$ はそれぞれ 73%及び 77%まで上昇した。テリパラチドの最大血清濃度は増加しなかった*[臨床薬理（12.3）参照]*。

10 過量投与

臨床試験中は過量投与症例の報告はなかった。単回投与試験では最高 100 μg、反復投与試験では最高 60 μg/日を 6 週間投与した。過量投与の影響として、遅発性高カルシウム血症、起立性低血圧のリスクなどが考えられる。悪心、嘔吐、浮動性めまい及び頭痛も起こる可能性がある。

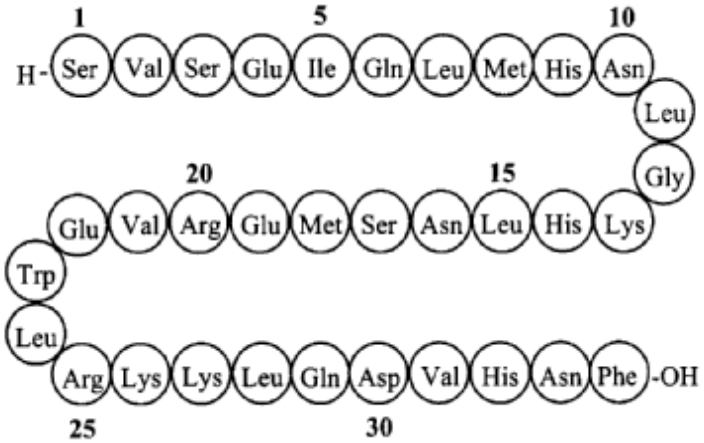
市販後自発報告において、FORTEO 用注入器の全含量（最高 800 μg）が単回投与で投与される投薬過誤が複数例認められた。悪心、脱力/嗜眠及び低血圧などの一過性の事象が報告されている。いくつかの例では、過量投与による有害事象は発現していない。過量投与に関連した死亡の報告はない。

過量投与時の処置－テリパラチドの特異的解毒剤はない。過量投与が疑われる場合は、一時的な投与中止、血清中カルシウム濃度及びリン濃度の測定、輸液等の適切な対処療法などを行うこと。

11 性状

FORTEO［テリパラチド（rDNA 由来）注射剤］は、84 個のアミノ酸配列を有するヒト副甲状腺ホルモンの、N 末端側の 34 個のアミノ酸（生理活性領域）と同一の配列を有する遺伝子組換えヒト副甲状腺ホルモン（1-34）を含有する［rhPTH(1-34)］。

テリパラチドの分子量は 4117.8 ダルトンである。そのアミノ酸配列を以下に示した。



テリパラチド（rDNA 由来）は、遺伝子組換え技術により改変した大腸菌株を用いて製造された。FORTEO は、無色澄明の滅菌済等張液で、ガラス製カートリッジに充填さ

れ、皮下注射用の使い捨てペン型注入器にあらかじめセットされている。使い捨てペン型注入器には 3 mL 又は 2.4 mL を投与するために、それぞれ 3.3 mL 又は 2.7 mL が充てんされている。1 mL あたりテリパラチド 250 µg（酢酸塩、塩化物及び水分の含有量を補正）、氷酢酸 0.41 mg、酢酸ナトリウム（無水）0.1 mg、マンニトール 45.4 mg、m-クレソール 3 mg、注射用水が含まれている。更に pH を 4 に調整するため、10%塩酸及び／又は 10%水酸化ナトリウム溶液が必要に応じて添加されている。

あらかじめペン型注入器にセットされているカートリッジは、1 日 1 回テリパラチドとして 20 µg を 28 日間まで投与できる。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

アミノ酸 84 個からなる内因性副甲状腺ホルモン（PTH）は骨及び腎臓におけるカルシウム及びリン酸代謝の主な調節因子である。PTH の生理学的作用は、骨代謝、腎尿細管におけるカルシウム及びリン酸の再吸収、並びに腸管内におけるカルシウムの再吸収の調整である。PTH 及びテリパラチドは、細胞表面の受容体に特異的かつ高い親和性で結合することにより、生物学的作用を発現する。これらの受容体に対するテリパラチドと PTH のN末端側の 34 個のアミノ酸の親和性は同程度であり、骨及び腎臓に対して同様の生理学的作用を発現する。テリパラチドは骨及びその他の組織に蓄積することはないと考えられる。

テリパラチドの骨への作用は、全身曝露パターンに依存している。1 日 1 回投与では、破骨細胞の活性以上に骨芽細胞を活性化することにより海綿骨及び皮質骨骨面（骨膜、骨内膜の両方、又はいずれか一方）のいずれもの骨形成を促進する。サルを用いた試験では、テリパラチドにより海綿骨及び皮質骨の両方における骨形成が認められ、骨梁の微細構築の改善、骨量及び骨強度の増加に繋がっている。ヒトでは、テリパラチドの骨同化作用が、骨量の増加、骨形成及び骨吸収のマーカーの増加、骨強度の増加として認められた。一方、副甲状腺機能亢進症の場合のように、内因性 PTH が持続的に過剰に分泌されると、骨形成よりも骨吸収が優位になることにより、骨に対して有害に働く可能性がある。

12.2 薬力学

<u>骨粗鬆症を有する男性及び閉経後女性での薬力学</u>

ミネラル代謝に対する作用－テリパラチドはカルシウム及びリン代謝に対し、内因性 PTH として既知の作用（例えば、血清中カルシウム濃度の上昇、血清中リン濃度の低下）と同様の作用を示す。

血清中カルシウム濃度－テリパラチド 20 µg を 1 日 1 回投与した時、血清中カルシウム濃度は投与約 2 時間後から一過性に上昇し、投与後 4～6 時間の間に最高濃度に到達する（上昇幅の中央値 0.4 mg/dL）。血清中カルシウム濃度は投与約 6 時間後から降下し、毎回投与後 16 時間～24 時間以内に投与前値に戻る。

閉経後骨粗鬆症を有する女性を対象とした臨床試験では、FORTEO（テリパラチド 20 μg）投与後 4～6 時間に測定した最高血清中カルシウム濃度の中央値は、12 ヵ月時点では 2.42 mmol/L（9.68 mg/dL）であった。いずれの来院時でも、99%を超える被験者で、最高血清中カルシウム濃度は 2.76 mmol/L（11.0 mg/dL）未満であった。持続的な高カルシウム血症は認められなかった。

この試験において、FORTEO 群の 11.1%で血清中カルシウム濃度が 1 回以上基準値の上限［2.64 mmol/L（10.6 mg/dL）］を上回っていたのに対し、プラセボ群では 1.5%であった。投与後 4～6 時間連続して血清中カルシウム濃度が基準値の上限を上回った被験者は、FORTEO 群では 3.0%、プラセボ群では 0.2%であった。これらの被験者では、カルシウム補給、FORTEO の両方、又はいずれか一方を減量した。減量のタイミングは医師の判断に任せられた。最初に血清中カルシウム濃度の上昇が認められた後、種々の間隔で FORTEO の投与量の調整が行われた（中央値 21 週）。これらの調整までの間に、血清中カルシウムの漸増は認められなかった。

原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性を対象とした臨床試験でも、血清中カルシウム濃度に対する影響は、閉経後女性で認められた影響と類似していた。FORTEO 投与の 4～6 時間後に認められた最高血清中カルシウム濃度の中央値は 12 ヵ月時点では 2.35 mmol/L（9.44 mg/dL）であった。いずれの来院時でも、被験者の 98%では、最高血漿中濃度は 2.76 mmol/L（11.0 mg/dL）未満であった。持続的な高カルシウム血症は認められなかった。

この試験において、FORTEO 群の 6.0%で血清中カルシウム濃度が 1 回以上基準値の上限［2.64 mmol/L（10.6 mg/dL）］を上回っていたのに対し、プラセボ群では 1 例も認められなかった。持続的に血清中カルシウム濃度が基準値上限を上回った被験者は、FORTEO 群では 1.3%（n=2）、プラセボ群では認められなかった。これらの被験者では、カルシウム補給、FORTEO の両方、又はいずれか一方を減量し得たが、実際にはカルシウム補給のみを減量した*[警告及び使用上の注意（5.5）及び副作用（6.1）参照]*。

18～39 ヵ月間のラロキシフェン（n=26）又はアレンドロネート（n=33）治療歴のある女性を対象とした臨床試験では、投与 12 時間後の平均血清中カルシウム濃度が、FORTEO 投与開始から 1～6 ヵ月後に、ベースラインから 0.09～0.14 mmol/L（0.36～0.56 mg/dL）上昇していた。血清中カルシウム濃度が 2.76 mmol/L（11.0 mg/dL）を超えたのは、ラロキシフェン治療歴を有する被験者では 3 例（11.5%）、アレンドロネート治療歴を有する被験者では 3 例（9.1%）であった。報告された血清中濃度のうち最も高い値は 3.12 mmol/L（12.5 mg/dL）であった。いずれの被験者でも、高カルシウム血症の症状は認められなかった。この試験ではプラセボ対照は設定していなかった。

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の患者を対象とした臨床試験において、血清中カルシウム濃度に対する FORTEO の作用はグルココルチコイドを投与していない閉経後骨粗鬆症患者と同様であった。

尿中カルシウム排泄量－カルシウム 1000 mg 及び 400 IU 以上のビタミン D 併用下で閉経後骨粗鬆症を有する女性を対象とした臨床試験において、FORTEO を連日投与した結果、尿中カルシウム排泄量が増加した。尿中カルシウム排泄量の中央値は 6 ヵ月後で

は 4.8 mmol/日（190 mg/日）、12 ヵ月後では 4.2 mmol/日（170 mg/日）であった。これは、プラセボ群に比べ、それぞれ 0.76 mmol/日（30 mg/日）、0.3 mmol/日（12 mg/日）高い値であった。高カルシウム尿症（>7.5 mmol Ca/日、又は 300 mg/日）の発現頻度は、対象となった女性では FORTEO 群とプラセボ群で類似していた。

原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性を対象とした臨床試験において、カルシウム 1000 mg 及び 400 IU 以上のビタミン D 併用下で FORTEO を連日投与した結果、尿中カルシウム排泄量に対する一貫した影響は認められなかった。尿中カルシウム排泄量の中央値は 1 ヵ月後では 5.6 mmol/日（220 mg/日）、6 ヵ月後では 5.3 mmol/日（210 mg/日）であった。これは、1 ヵ月後ではプラセボ群に比べ 0.5 mmol/日（20 mg/日）高く、6 ヵ月後では 0.2 mmol/日（8.0 mg/日）低い値であった。高カルシウム尿症（>7.5 mmol Ca/日、又は 300 mg/日）の発現頻度は、対象となった男性では FORTEO 群とプラセボ群で類似していた。

リンとビタミンD－単回投与試験において、テリパラチドにより一過性のリン酸塩尿症と血清中リン濃度の一過性の軽度低下が認められた。しかし、FORTEO の臨床試験では、低リン酸塩血症（<0.74 mmol/L 又は 2.4 mg/dL）は認められなかった。

FORTEO を連日投与した臨床試験において、12 ヵ月後の血清中 $1,25(OH)_2D$ 濃度の中央値は、ベースラインと比べ女性では 19%、男性では 14%上昇した。プラセボ群では、血清中 $1,25(OH)_2D$ 濃度は、女性では 2%低下し、男性では 5%上昇した。12 ヵ月後の血清中 25(OH)D 濃度の中央値は、ベースラインと比べ女性では 19%、男性では 10%低下した。プラセボ群では、血清中 25(OH)D 濃度は女性では変化せず、男性では 1%上昇した。

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の患者を対象とした臨床試験において、血清中リン濃度に対する FORTEO の作用はグルココルチコイドを投与していない閉経後骨粗鬆症患者と同様であった。

骨代謝マーカーへの影響－骨粗鬆症を有する男性及び閉経後骨粗鬆症を有する女性に対して FORTEO を連日投与した臨床試験において、骨形成マーカーである血清骨型アルカリフォスファターゼ（BSAP）及び I 型プロコラーゲン C 末端プロペプチド（PICP）が増加したことから、FORTEO による骨形成の促進が示された。投与開始から 12 ヵ月後までの骨代謝回転マーカーのデータが得られている。投与 1 ヵ月後で PICP はベースラインを約 41%上回る最高値に到達し、その後、12 ヵ月までにベースライン近くまで減少した。また BSAP は、投与開始から 1 ヵ月以内に増加し、その後 6 ヵ月～12 ヵ月まで緩除に増加した。BSAP はベースラインに比べ、女性では最大 45%、男性では最大 23%増加した。投与中止後、BSAP はベースライン値まで戻った。骨形成マーカーの増加に引き続き、骨吸収マーカーである尿中 N-テロペプチド（NTX）及び尿中デオキシピリジノリン（DPD）が二次的に増加した。この所見は、骨のリモデリングにおいて骨形成と骨吸収が生理学的にカップリングしていることと一致していた。BSAP、NTX、DPD の変化は、女性より男性で小さかった。これはおそらく男性ではテリパラチドの全身曝露量が小さいことが原因であると思われる。

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の患者を対象とした臨床試験において骨代謝マーカーに対する FORTEO の作用はグルココルチコイドを投与していない閉経後骨粗鬆症患者と同様であった。

12.3 薬物動態

吸収―テリパラチドは皮下注射後吸収される。蓄積された 20、40、80 μg 投与のデータによると絶対的バイオアベイラビリティは約 95%である。吸収速度及び消失速度は速い。20 μg 皮下注射後、血清中テリパラチド濃度は約 30 分でピークに到達し、3 時間以内に定量限界未満まで消失する。

分布―テリパラチドの全身クリアランス（女性では約 62 L/hr、男性では約 94 L/hr）は正常肝血漿流量率を上回り、このことは肝クリアランスと肝外クリアランスの両方の関与と一致する。静脈内投与後の分布容積は約 0.12 L/kg である。全身クリアランス及び分布容積は、個体間で 25%～50%のバラツキを示す。テリパラチドの血清中半減期は、静脈内投与時は 5 分、皮下投与時は約 1 時間である。皮下投与時の方が半減期が長いのは注射部位からの吸収に時間を要するためである。

代謝と排泄―テリパラチドの代謝及び排泄に関する試験は実施していない。しかし、PTH（1-34）と内因性 PTH の代謝及び排泄のメカニズムに関しては、多数の公表文献がある。PTH の末梢における代謝は、肝臓における非特異的な酵素によるものであり、その後、腎臓から排泄されると考えられる。

小児－小児の患者における薬物動態データはない*[警告及び使用上の注意（5.1）参照]*。

高齢者－テリパラチドの薬物動態に年齢による差は認められなかった（31～85 歳）。

性別－テリパラチドの全身曝露量は、女性に比べ男性では約 20～30%低いが、推奨用量は男女とも 20 μg/日である。

人種－薬物動態の解析対象者の 98.5%が白人であった。人種の影響については検討していない。

腎障害－軽度又は中等度の腎障害を有する患者［クレアチニンクリアランス（CrCl）30～72 mL/min］11 例にテリパラチドを単回投与した結果、薬物動態に差は認められなかった。重度の腎障害を有する患者（CrCl<30 mL/min）5 例では、テリパラチドの AUC 及び $T_{1/2}$ はそれぞれ 73%及び 77%増加した。テリパラチドの最高血清中濃度の上昇は認められなかった。慢性腎不全の透析中の患者を対象とした検討は行われていない*[特別な集団への投与（8.7）参照]*。

肝障害－肝不全患者を対象とした検討は行われていない。肝（おそらく Kupffer 細胞）の非特異的蛋白分解酵素により、PTH（1-34）及び PTH（1-84）は切断され、これらの断片は主に腎臓によって循環血中から排泄される*[特別な集団への投与（8.6）参照]*。

薬物相互作用

ジゴキシン―健康成人 15 例を対象にジゴキシンを定常状態に達するまで連日投与した試験において本剤を単回投与した時、心収縮時間（心電図の Q 波開始から大動脈弁閉鎖まで。ジゴキシンのカルシウムを介した心臓に対する効果の指標。）に対するジゴキシンの作用に影響は認められなかった。しかし、高カルシウム血症により患者がジギタ

リス中毒を発症しやすくなることを示唆する症例報告が散見されている。本剤により血清中カルシウム濃度が一過性に上昇するため、ジギタリス使用中の患者に本剤を投与する場合は慎重に行うこと*[薬物相互作用（7.1）参照]*。

ヒドロクロロチアジドー健康成人 20 例を対象とした試験において、テリパラチドとヒドロクロロチアジド 25 μg を併用した時、テリパラチド 40 μg の投与に対する血清中カルシウムの反応に影響を与えなかった。24 時間尿中カルシウム排泄量は 15%低下したが、臨床的意義はないと考えられた。より高用量のヒドロクロロチアジドをテリパラチドと併用した場合の血清中カルシウム濃度に対する影響については検討していない*[薬物相互作用（7.2）参照]*。

フロセミドー健康成人 9 例、軽度、中等度、重度の腎障害（CrCl 13～72 mL/min）を有する患者 17 例を対象とした試験において、静脈内投与のフロセミド（20～100 mg）をテリパラチド 40 μg と併用した時、血清中カルシウム濃度及び 24 時間尿中カルシウム排泄量がテリパラチド単独投与時と比べ僅かに増加（それぞれ 2%及び 37%）したが、臨床的に重要なものではなかった*[薬物相互作用（7.3）参照]*。

13 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、生殖能

がん原性—Fischer 344 ラットを用いて、2 つのがん原性試験を実施した。1 つ目の試験では、雌雄のラットに 5、30、又は 75 μg/kg/日のテリパラチドを生後 2 ヵ月から 24 ヵ月間毎日皮下投与した。これらの用量を投与した時の全身曝露量は、ヒトに 20 μg を皮下投与した時の全身曝露量のそれぞれ 3、20、60 倍（AUC で比較）であった。テリパラチド投与により、まれな悪性骨腫瘍である骨肉腫の発現頻度が、雌雄ラットのいずれにおいても、用量反応性に著しく増加した。骨肉腫はすべての用量で認められ、その発現頻度は高用量群では 40～50%に達した。また、テリパラチドにより骨芽細胞腫、骨腫の発現頻度も、雌雄とも用量反応性に増加した。未処置対照群では、骨肉腫、骨芽細胞腫、骨腫のいずれも認められなかった。ラットにおける骨腫瘍は、顕著な骨量の増加及び限局性骨芽細胞過形成に関連して発現した。

2 つ目の 2 年間の試験は、投与期間及び動物年齢の骨腫瘍発現に対する影響の検討を目的として実施した。生後 2 ヵ月から 26 ヵ月までの雌ラットに 5 又は 30 μg（ヒトに 20 μg 投与した時のそれぞれ 3 倍と 20 倍に相当、AUC で比較）を異なる期間皮下投与した。その結果、骨肉腫、骨芽細胞腫、骨腫の発現頻度は、投与量及び投与期間に依存することが確認された。骨腫瘍は、生後 2 ヵ月の若齢ラットに 30 μg/kg/日を 24 ヵ月間、あるいは 5 又は 30 μg/kg/日を 6 ヵ月間投与時に認められた。また、生後 6 ヵ月の成熟ラットに 30 μg/kg/日を 6 ヵ月間又は 20 ヵ月間投与時にも認められた。生後 6 ヵ月の成熟ラットに 5 μg/kg/日を 6 ヵ月間又は 20 ヵ月間投与した時には骨腫瘍は認められなかった。これらの結果から、テリパラチドによる骨腫瘍形成に対する感受性に成熟ラットと若齢ラット間で差は認められなかった。

ラットにおけるこれらの所見のヒトにおける関連性については不明である。

変異原性―以下の試験系のいずれにおいても、テリパラチドの遺伝毒性は認められなかった：細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンパ腫由来培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来培養細胞を用いる染色体異常試験、（以上はいずれも代謝活性化系非存在下及び存在下）、マウスにおける *in vivo* 小核試験。

生殖能―交尾前に 30、100、又は 300 μg/kg/日（ヒトに 20 μg 投与時の 16～160 倍に相当、表面積μg/m^2 で比較）のテリパラチドを皮下投与した雄ラット、及び同用量を交尾前から妊娠 6 日まで継続投与した雌ラットにおいて、生殖能への影響は認められなかった。

13.2 動物毒性

テリパラチドを皮下注射でげっ歯類へ単回投与した試験において、ラットでは 1000 μg/kg（表面積μg/m^2 換算でヒトへの投与量の 540 倍）、マウスでは 10000 μg/kg（表面積μg/m^2 換算でヒトへの投与量の 2700 倍）を投与した場合でも死亡は認められなかった。

長期試験において、卵巣を切除した骨成長が成熟した雌のサル（1 治療群 N=30）に対し、テリパラチド 5 μg/kg 又は賦形剤の連日皮下投与の投与を行った。18 ヵ月の投与期間終了後、さらに 3 年間の観察を行った。5 μg/kg の投与は、ヒトでの 20 μg 皮下投与の約 6 倍の全身暴露に相当する（AUC の比較に基づく）。X 線及び組織検査を行ったが、サルにおいて骨腫瘍は認められなかった。

14 臨床試験

14.1 閉経後骨粗鬆症を有する女性への投与

FORTEO を 1 日 1 回（投与期間中央値 19 ヵ月間）連日投与した場合の安全性と有効性について、閉経後骨粗鬆症を有する女性 1637 例を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検比較試験により検討した（FORTEO 20 μg、n=541）。

全例にカルシウム 1000 mg/日及び 400 IU/日以上のビタミン D を補給した。半定量的にスコア化する手法を用いて、ベースラインと最終時点での椎体 X 線像を評価した。ベースラインにおいて、被験者の 90%で 1 個以上の X 線撮影における椎体骨折が認められた。投与前に未変形であった椎骨の高さの変化で椎体骨折を定義し、X 線撮影における新規椎体骨折を有効性の主要評価項目とした。なお、新規椎体骨折の評価には臨床所見の有無は問わなかった。

<u>骨折の発現頻度に対する影響</u>

新規椎体骨折―FORTEO をカルシウム及びビタミン D と併用した場合、カルシウム及びビタミン D のみを投与した被験者に比べ、1 個以上の新規椎体骨折のリスクは、プラセボ群 14.3%に対して FORTEO 群では 5.0%に低下した。この差は統計学的に有意であった（$p<0.001$）。絶対危険抑制率は 9.3%、相対危険抑制率は 65%であった。FORTEO は被験者の年齢、ベースラインの骨代謝回転率、ベースラインの BMD にかかわらず、椎体骨折リスクへの抑制作用を示した（表 2）。

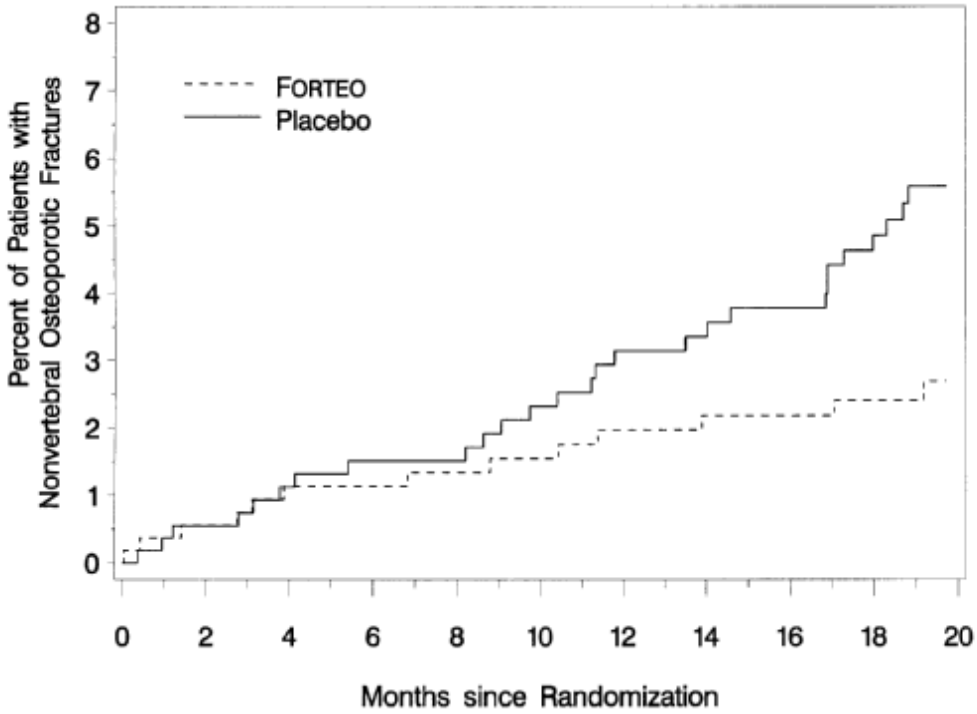
表 2. 閉経後骨粗鬆症を有する女性における椎体骨折リスクに対する FORTEO の効果

骨折発生率（%）				
	FORTEO (n=444)	プラセボ (n=448)	絶対危険抑制率（%、95%CI）	相対危険抑制率（%、95%CI）
新規骨折(1 個以上)	5.0[a]	14.3	9.3 (5.5-13.1)	65 (45-78)
1 個	3.8	9.4		
2 個	0.9	2.9		
3 個以上	0.2	2.0		

a p≤0.001（対プラセボ）

骨粗鬆症による新規非椎体骨折—プラセボ群 5.5%に対して FORTEO 群 2.6%と、FORTEO 投与によりすべての非椎体骨折リスクが有意に（p<0.05）低下した。絶対危険抑制率は 2.9%、相対危険抑制率は 53%であった。FORTEO 投与群とプラセボ投与群の新規非椎体骨折は、足首/足（0.2%、0.7%）、大腿骨頸部（0.2%、0.7%）、上腕骨（0.4%、0.4%）、骨盤（0%、0.6%）、肋骨（0.6%、0.9%）、手首（0.4%、1.3%）、その他（1.1%、1.5%）であった。

閉経後骨粗鬆症を有する女性における新規非椎体骨折の累積発現率は、プラセボ群よりも FORTEO 群の方が低かった（図 1）。



*本グラフは、表 2 に示す全骨折例を含んでいる。

図 1. 閉経後骨粗鬆症を有する女性における新規非椎体骨折の累積発現率*

骨密度（BMD）に対する影響

FORTEO は閉経後骨粗鬆症を有する女性において腰椎骨密度（BMD）を増加させた。投与開始 3 ヵ月後に統計学的に有意な骨密度の増加が認められ、その後も投与期間を通して統計学的に有意な骨密度の増加が認められた。FORTEO 群の閉経後骨粗鬆症を有す

る女性では、腰椎、大腿骨頸部、大腿骨近位部、及び全身の BMD も統計学的に有意に増加した（表 3）。

表 3. FORTEO 又はプラセボを投与した閉経後骨粗鬆症を有する女性における投与前から投与終了時[a]までの BMD の平均変化率

	FORTEO N=541	プラセボ N=544
腰椎 BMD	9.7[b]	1.1
大腿骨頸部 BMD	2.8[c]	-0.7
大腿骨近位部 BMD	2.6[c]	-1.0
大腿骨転子部 BMD	3.5[c]	-0.2
大腿骨転子間 BMD	2.6[c]	-1.3
大腿骨 Ward 三角 BMD	4.2[c]	-0.8
全身 BMD	0.6[c]	-0.5
橈骨遠位 1/3BMD	-2.1	-1.3
橈骨超遠位端 BMD	-0.1	-1.6

[a] intent-to-treat による解析。最終観測値の代入（LOCF）。
[b] 対プラセボ p<0.001
[c] 対プラセボ p<0.05

FORTEO 投与により、被験者の 96%において腰椎 BMD がベースラインから増加した。FORTEO 群では、72%の被験者において脊椎 BMD が 5%以上増加し、44%では 10%以上の増加が認められた。

両群ともに、試験期間中に身長の減少が認められた。プラセボ群では平均 3.61 mm、FORTEO 群では平均 2.81 mm 減少した。

骨の組織学的所見

骨の微細構造に対するテリパラチドの影響を、カルシウム、ビタミン D、テリパラチド 20 又は 40 μg/日を 12～24 ヵ月間投与した閉経後骨粗鬆症を有する女性 35 例を対象に、腸骨稜の骨生検を行い検討した。正常なミネラル化が認められ、細胞毒性は認められなかった。テリパラチドにより形成された新しい骨は、質的に正常であった（これは、線維骨及び骨髄線維症が見られなかったことで明らかにされた）。

14.2 原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性における骨量増加を目的とした投与

原発性（特発性）又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性 437 例を対象とした多施設共同プラセボ対照二重盲検試験において FORTEO 1 日 1 回投与時（投与期間の中央値 10 ヵ月）の安全性及び有効性を検討した（FORTEO の投与量 20 μg、n=151）。全例にカルシウム 1000 mg/日及び 400 IU/日以上のビタミン D を併用投与した。有効性の主要評価項目は、腰椎 BMD の変化であった。

FORTEO は原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性において、腰椎 BMD を増加させた。投与開始 3 ヵ月後に統計学的に有意な骨密度の増加が認められ、その後も投与期間中を通して統計学的に有意な骨密度の増加が認められた。FORTEO は

被験者の年齢、ベースラインの骨代謝回転率、ベースラインの BMD にかかわらず、腰椎 BMD の増加に対して効果が認められた。その他の骨部位における効果を表 4 に示す。

FORTEO 投与（投与期間中央値 10 ヵ月）により、被験者の 94%において腰椎 BMD がベースラインから増加した。更に、FORTEO 群では 53%の被験者において脊椎 BMD が 5%以上増加し、14%では 10%以上の増加が認められた。

表 4. FORTEO 又はプラセボを 10 ヵ月間（中央値）投与した原発性又は性腺機能低下による骨粗鬆症を有する男性におけるベースラインから最終観察時点 [a] までの BMD の平均変化率

	FORTEO N=151	プラセボ N=147
腰椎 BMD	5.9[b]	0.5
大腿骨頸部 BMD	1.5[c]	0.3
大腿骨近位部 BMD	1.2	0.5
大腿骨転子部 BMD	1.3	1.1
大腿骨転子間 BMD	1.2	0.6
大腿骨 Ward 三角 BMD	2.8	1.1
全身 BMD	0.4	-0.4
橈骨遠位 1/3BMD	-0.5	-0.2
橈骨超遠位端 BMD	-0.5	-0.3

[a] intent-to-treat による解析。最終観測値の代入（LOCF）。
[b] 対プラセボ p<0.001
[c] 対プラセボ p<0.05

14.3 グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の男性及び女性への投与

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症への FORTEO の有効性は、5 mg/日以上のプレドニゾンまたは同等のステロイドを 3 ヵ月以上投与した 22 歳から 89 歳（平均 57 歳）の 428 例（男性 19%、女性 81%）を対象に実施した無作為化実薬対照二重盲検比較試験において評価された。FORTEO 投与患者 214 例での試験期間は 18 ヵ月であった。FORTEO 群のベースラインでの平均グルココルチコイド投与量は 7.5 mg/日であり、平均投与期間は 1.5 年であった。ベースラインでの腰椎 BMD の平均（SD）は 0.85±0.13 g/cm^2、腰椎 BMD の T-スコアは−2.5±1 であった（健常成人の平均 BMD 値を下回る標準偏差）。また、30%の被験者が椎体骨折を、43%の被験者が非椎体骨折を有していた。被験者はグルココルチコイド治療を要する慢性リウマチ、呼吸器又はその他の疾患を有していた。全被験者は 1000 mg/日のカルシウムと 800 IU/日のビタミン D を併用した。

作用機序（アナボリック又は吸収阻害）及び骨折への効果の指標としての BMD の差に関する明確性の欠如から実薬対照群のデータは示さない。

骨密度（BMD）に対する影響

グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症患者において、ベースラインと比較して FORTEO は 3 ヵ月から 18 ヵ月の治療で腰椎 BMD を上昇させる。FORTEO で治療した患者での、ベースラインからエンドポイントまでの BMD 平均変化率は、腰椎 7.2%、大腿骨近位部 3.6%、大腿骨頸部 3.7%（全て p<0.001）であった。FORTEO の治療効果は、性別、年齢、

地域、Body Mass Index、合併症、既存椎体骨折の有無、ベースラインのグルココルチコイド投与量、ビスフォスホネートの使用歴、試験中のグルココルチコイド治療中止の有無といったサブグループにおいても同様であった。

16 包装及び保存方法

16.1 包装

FORTEO 用注入器は以下の包装単位で販売される。

・3 mL の注射液充てん済み注入器 NDC 0002-8971-01（MS8971）

・2.4 mL の注射液充てん済み注入器 NDC 0002-8400-01（MS8400）

16.2 保存方法及び取り扱い

・FORTEO 用注入器は常に冷蔵庫で 2～8°C（36～46°F）で保存すること。

・使用しないときは、物理的破損及び光からカートリッジを保護するためにペンにキャップをすること。

・使用期間中は冷蔵庫から出している時間をなるべく短くし、冷蔵庫から取り出したら直ちに投与すること。

・凍結をさけること。一旦凍結したものは使用しないこと。

17 患者向け情報

メディケーションガイド参照。

17.1 骨肉腫の潜在的リスクおよび任意 FORTEO 患者登録

患者は、テリパラチドを投与したラットで投与量及び投与期間依存的に骨肉腫（悪性骨腫瘍）の発現頻度が上昇したことを伝えられるべきである。

患者は FORTEO 患者登録（任意）への登録を促されるべきである。本患者登録は潜在的リスクである骨肉腫の情報収集を目的としている。登録に関する情報は、1-866-382-6813 または 以下へアクセスすること：www.forteoregistry.rti.org

17.2 起立性低血圧

FORTEO の投与開始時は、万一の起立性低血圧発現に備え、直ちに座位、あるいは横伏位をとれる環境下で投与すること。注射後にふらふら感、あるいは動悸が発現した場合は、症状がおさまるまで座位又は横臥位をとるようにすること。症状の持続又は悪化時には、治療を継続する前に、医師に相談すること*[警告及び使用上の注意（5.7）参照]*。

17.3 高カルシウム血症

臨床試験では症状を伴う高カルシウム血症は認められていないが、高カルシウム血症の症状（嘔気、嘔吐、便秘、嗜眠、筋力低下など）が持続する場合は、医療従事者に連絡すること。

17.4 骨粗鬆症の他の治療法

カルシウム、ビタミン D 補給の役割、体重負荷運動の重要性、あるいは喫煙、飲酒などの危険因子の改善の意義について知ること。

17.5 注入器（ペン）の使用

注入器の適切な使用方法（ユーザーマニュアル参照）及び適切な針の廃棄方法について指導を受けること。また、自分のペンを他人と共有しないこと。注入器の薬液をシリンジに移さないこと。FORTEO 用注入器の使用期限は初回投与から 28 日間である。28 日を過ぎた場合は、未使用分が残っていたとしても廃棄すること。

17.6 メディケーションガイドとユーサーマニュアルの利用

患者はメディケーションガイドと注入器（ペン）のユーザーマニュアルを FORTEO 治療開始前に読むこと。また、処方が更新されるたびに再度読むこと。患者は、ユーザーマニュアルの指示を理解し、従わなければならない。指示に従わない場合、不正確な投与になる可能性がある。

2009 年 7 月 22 日改訂

製造元：Lilly France - F-67640 Fegersheim, France

販売元：Eli Lilly and Company - Indianapolis, IN 46285, USA

www.forteo.com

著作権©2002, 2009 Eli Lilly and Company. 無断転載禁ず。

PA 9401 FSAMP

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

FORSTEO 20 micrograms/80 microliters solution for injection in pre-filled pen

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Each dose contains 20 micrograms of teriparatide.
One pre-filled pen of 2.4 ml contains 600 micrograms of teriparatide (corresponding to 250 micrograms per ml).

Teriparatide, rhPTH(1-34), produced in E. coli, using recombinant DNA technology, is identical to the 34 N-terminal amino acid sequence of endogenous human parathyroid hormone.

For a full list of excipients, see section 6.1

3. PHARMACEUTICAL FORM

Solution for injection in a pre-filled pen.

Colourless, clear solution.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Treatment of osteoporosis in postmenopausal women and in men at increased risk of fracture (see section 5.1). In postmenopausal women, a significant reduction in the incidence of vertebral and non-vertebral fractures but not hip fractures has been demonstrated.

Treatment of osteoporosis associated with sustained systemic glucocorticoid therapy in women and men at increased risk for fracture (see section 5.1).

4.2 Posology and method of administration

The recommended dose of FORSTEO is 20 micrograms administered once daily by subcutaneous injection in the thigh or abdomen.

Patients must be trained to use the proper injection techniques (see section 6.6). A User Manual is also available to instruct patients on the correct use of the pen.

The maximum total duration of treatment with FORSTEO should be 24 months (see section 4.4). The 24-month course of FORSTEO should not be repeated over a patient's lifetime.

Patients should receive supplemental Calcium and vitamin D supplements if dietary intake is inadequate.

Following cessation of FORSTEO therapy, patients may be continued on other osteoporosis therapies.

Use in renal impairment: FORSTEO should not be used in patients with severe renal impairment (see 4.3.). In patients with moderate renal impairment, FORSTEO should be used with caution.

Use in hepatic impairment: no data are available in patients with impaired hepatic function (see section 5.3).

Paediatric population and young adults with open epiphyses: There is no experience in paediatric patients (less than 18 years). FORSTEO should not be used in paediatric patients (less than 18 years), or young adults with open epiphyses.

Elderly patients: Dosage adjustment based on age is not required (see section 5.2).

4.3 Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Pregnancy and lactation (see section 4.4 and 4.6)
- Pre-existing hypercalcemia
- Severe renal impairment
- Metabolic bone diseases (including hyperparathyroidism and Paget's disease of the bone) other than primary osteoporosis or glucorticoid-induced osteoporosis.
- Unexplained elevations of alkaline phosphatase
- Prior external beam or implant radiation therapy to the skeleton
- Patients with skeletal malignancies or bone metastases should be excluded from treatment with teriparatide.

4.4 Special warnings and precautions for use

In normocalcemic patients, slight and transient elevations of serum calcium concentrations have been observed following teriparatide injection. Serum calcium concentrations reach a maximum between 4 and 6 hours and return to baseline by 16 to 24 hours after each dose of teriparatide. Routine calcium monitoring during therapy is not required.

Therefore if any blood samples are taken from a patient, this should be done at least 16 hours after the most recent FORSTEO injection.

FORSTEO may cause small increases in urinary calcium excretion, but the incidence of hypercalciuria did not differ from that in the placebo-treated patients in clinical trials.

FORSTEO has not been studied in patients with active urolithiasis. FORSTEO should be used with caution in patients with active or recent urolithiasis because of the potential to exacerbate this condition.

In short-term clinical studies with FORSTEO, isolated episodes of transient orthostatic hypotension were observed. Typically, an event began within 4 hours of dosing and spontaneously resolved within a few minutes to a few hours. When transient orthostatic hypotension occurred, it happened within the first several doses, was relieved by placing subjects in a reclining position, and did not preclude continued treatment.

Caution should be exercised in patients with moderate renal impairment.

Experience in the younger adult population, including premenopausal women, is limited (see section 5.1). Treatment should only be initiated if the benefit clearly outweighs risks in this population.

Women of childbearing potential should use effective methods of contraception during use of FORSTEO. If pregnancy occurs, FORSTEO should be discontinued.

Studies in rats indicate an increased incidence of osteosarcoma with long-term administration of teriparatide (see section 5.3). Until further clinical data become available, the recommended treatment time of 24 months should not be exceeded.

4.5 Interactions with other medicinal products and other forms of interaction

FORSTEO has been evaluated in pharmacodynamic interaction studies with hydrochlorothiazide. No clinically significant interactions were noted.

Co-administration of raloxifene or hormone replacement therapy with FORSTEO did not alter the effects of FORSTEO on serum or urine calcium or on clinical adverse events.

In a study of 15 healthy subjects administered digoxin daily to steady state, a single FORSTEO dose did not alter the cardiac effect of digoxin. However, sporadic case reports have suggested that hypercalcemia may predispose patients to digitalis toxicity. Because FORSTEO transiently increases serum calcium, FORSTEO should be used with caution in patients taking digitalis.

4.6 Pregnancy and lactation

General recommendation

Studies in rabbits have shown reproductive toxicity (see section 5.3). The effect of teriparatide on human foetal development has not been studied. The potential risk for humans is unknown.
It is not known whether teriparatide is excreted in human milk.

FORSTEO is contraindicated for use during pregnancy or breast-feeding.

Women of childbearing potential / Contraception in females

Women of childbearing potential should use effective methods of contraception during use of FORSTEO. If pregnancy occurs, FORSTEO should be discontinued.

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed. However, transient, orthostatic hypotension or dizziness was observed in some patients. These patients should refrain from driving or the use of machines until symptoms have subsided.

4.8 Undesirable effects

Of patients in the teriparatide trials, 82.8% of the FORSTEO patients and 84.5% of the placebo patients reported at least 1 adverse event.

The most commonly reported adverse reactions in patients treated with FORSTEO are nausea, pain in limb, headache and dizziness.

The undesirable reactions associated with the use of teriparatide in osteoporosis clinical trials and post-marketing exposure are summarised in the table below. The following convention has been used for the classification of the adverse reactions: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to <1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to <1/100), rare (≥ 1/10,000 to <1/1,000) very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

Investigations *Uncommon*: Weight increased, Cardiac murmur, alkaline phosphatase increase
Cardiac disorders *Common*: Palpitations *Uncommon*: Tachycardia
Blood and lymphatic system disorders *Common*: Anaemia
Nervous system disorders *Common*: Dizziness, Headache, Sciatica
Ear and labyrinth disorders *Common*: Vertigo
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders *Common*: Dyspnoea *Uncommon:* Emphysema
Gastrointestinal disorders *Common*: Nausea, Vomiting, Hiatus hernia, Gastroesophageal reflux disease *Uncommon*: Haemorrhoids
Renal and urinary disorders *Uncommon*: Urinary incontinence, Polyuria, Micturition urgency *Not known:* Renal failure/impairment
Skin and subcutaneous tissue disorders *Common*: Sweating increased
Musculoskeletal and connective tissue disorders *Very common*: Pain in limb *Common*: Muscle cramps *Uncommon*: Myalgia, Arthralgia *Not known*: Back cramp/pain*
Metabolism and nutrition disorders *Common*: Hypercholesterolaemia *Uncommon*: Hypercalcemia greater than 2.76 mmol/L, Hyperuricemia *Rare*: Hypercalcemia greater than 3.25 mmol/L
Vascular disorders *Common*: Hypotension
General disorders and administration site conditions *Common:* Fatigue, Chest pain, Asthenia, Mild and transient injection site events, including pain, swelling, erythema, localised bruising, pruritis and minor bleeding at injection site. *Uncommon*: Injection site erythema, Injection site reaction *Rare*: Possible allergic events soon after injection: acute dyspnoea, oro/facial oedema, generalised urticaria, chest pain, oedema (mainly peripheral).
Psychiatric disorders *Common*: Depression

*Serious cases of back cramp or pain have been reported within minutes of the injection.

In clinical trials the following reactions were reported at a ≥ 1% difference in frequency from placebo: vertigo, nausea, pain in limb, dizziness, depression, dyspnoea.

FORSTEO increases serum uric acid concentrations. In clinical trials, 2.8% of FORSTEO patients had serum uric acid concentrations above the upper limit of normal compared with 0.7% of placebo patients. However, the hyperuricemia did not result in an increase in gout, arthralgia, or urolithiasis.

In a large clinical trial, antibodies that cross-reacted with teriparatide were detected in 2.8% of women receiving FORSTEO. Generally, antibodies were first detected following 12 months of treatment and diminished after withdrawal of therapy. There was no evidence of hypersensitivity reactions, allergic reactions, effects on serum calcium, or effects on BMD response.

4.9 Overdose

Signs and symptoms
No cases of overdose were reported during clinical trials. FORSTEO has been administered in single doses of up to 100 micrograms and in repeated doses of up to 60 micrograms/day for 6 weeks.

The effects of overdose that might be expected include delayed hypercalcaemia and risk of orthostatic hypotension. Nausea, vomiting, dizziness, and headache can also occur.

Overdose experience based on post-marketing spontaneous reports:
In post-marketing spontaneous reports, there have been cases of medication error where the entire contents (up to 800 µg) of the teriparatide pen have been administered as a single dose. Transient events reported have included nausea, weakness/lethargy and hypotension. In some cases, no adverse events occurred as a result of the overdose. No fatalities associated with overdose have been reported.

Overdose management:
There is no specific antidote for FORSTEO. Treatment of suspected overdose should include transitory discontinuation of FORSTEO, monitoring of serum calcium, and implementation of appropriate supportive measures, such as hydration.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmaco-therapeutic group: parathyroid hormones and analogues, ATC code: H05 AA02.

Mechanism of action:
Endogenous 84-amino-acid parathyroid hormone (PTH) is the primary regulator of calcium and phosphate metabolism in bone and kidney. FORSTEO (rhPTH(1-34)) is the active fragment (1-34) of endogenous human parathyroid hormone. Physiological actions of PTH include stimulation of bone formation by direct effects on bone forming cells (osteoblasts) indirectly increasing the intestinal absorption of calcium and increasing the tubular re-absorption of calcium and excretion of phosphate by the kidney.

Pharmacodynamic effects
FORSTEO is a bone formation agent to treat osteoporosis. The skeletal effects of FORSTEO depend upon the pattern of systemic exposure. Once-daily administration of FORSTEO increases apposition of new bone on trabecular and cortical bone surfaces by preferential stimulation of osteoblastic activity over osteoclastic activity.

Clinical efficacy

Risk Factors

Independent risk factors, for example, low BMD, age, the existence of previous fracture, family history of hip fractures, high bone turnover and low body mass index should be considered in order to identify women and men at increased risk of osteoporotic fractures who could benefit from treatment.

Premenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis should be considered at high risk for fracture if they have a prevalent fracture or a combination of risk factors that place them at high risk for fracture (e.g., low bone density [e.g., T score ≤ -2], sustained high dose glucocorticoid therapy [e.g., ≥ 7.5 mg/day for at least 6 months], high underlying disease activity, low sex steroid levels).

Postmenopausal osteoporosis:

The pivotal study included 1637 postmenopausal women (mean age 69.5 years). At baseline, ninety percent of the patients had one or more vertebral fractures, and on average, vertebral BMD was 0.82 g/cm^2 (equivalent to a T-score = - 2.6). All patients were offered 1000 mg calcium per day and at least 400 IU vitamin D per day. Results from up to 24 months (median: 19 months) treatment with FORSTEO demonstrate statistically significant fracture reduction (Table 4). To prevent one or more new vertebral fractures, 11 women had to be treated for a median of 19 months.

Table 4

Fracture Incidence in Postmenopausal Women:			
	Placebo (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	Relative risk (95% CI) vs. placebo
New vertebral fracture (≥1) [a]	14.3	5.0 [b]	0.35 (0.22, 0.55)
Multiple vertebral fractures (≥2) [a]	4.9	1.1 [b]	0.23 (0.09, 0.60)
Non-vertebral fragility fractures [c]	5.5%	2.6% [d]	0.47 (0.25, 0.87)
Major non-vertebral fragility fractures [c] (hip, radius, humerus, ribs and pelvis)	3.9%	1.5% [d]	0.38 (0.17, 0.86)

Abbreviations: N = number of patients randomly assigned to each treatment group; CI = Confidence Interval.

[a] The incidence of vertebral fractures was assessed in 448 placebo and 444 Forsteo patients who had baseline and follow-up spine radiographs.
[b] p≤0.001 compared with placebo
[c] A significant reduction in the incidence of hip fractures has not been demonstrated
[d] p≤0.025 compared with placebo.

After 19 months (median) treatment, bone mineral density (BMD) had increased in the lumbar spine and total hip, respectively, by 9% and 4% compared with placebo (p<0.001).

Post-treatment management: Following treatment with FORSTEO, 1262 postmenopausal women from the pivotal trial enrolled in a post-treatment follow-up study. The primary objective of the study was to collect safety data of FORSTEO. During this observational period, other osteoporosis treatments were allowed and additional assessment of vertebral fractures was performed.

During a median of 18 months following discontinuation of FORSTEO, there was a 41% reduction (p=0.004) compared with placebo in the number of patients with a minimum of one new vertebral fracture.

In an open-label study, 503 postmenopausal women with severe osteoporosis and a fragility fracture within the previous 3 years (83% had received previous osteoporosis therapy) were treated with FORSTEO for up to 24 months. At 24 months, the mean increase from baseline in lumbar spine, total hip and femoral neck BMD was 10.5%, 2.6% and 3.9% respectively. The mean increase in BMD from 18 to 24 months was 1.4%, 1.2%, and 1.6% at the lumbar spine, total hip and femoral neck, respectively.

Male osteoporosis:

437 patients (mean age 58.7 years) were enrolled in a clinical trial for men with hypogonadal (defined as low morning free testosterone or an elevated FSH or LH) or idiopathic osteoporosis. Baseline spinal and femoral neck bone mineral density mean T-scores were -2.2 and -2.1, respectively. At baseline, 35% of patients had a vertebral fracture and 59% had a non-vertebral fracture.

All patients were offered 1000 mg calcium per day and at least 400 IU vitamin D per day. Lumbar spine BMD significantly increased by 3 months. After 12 months, BMD had increased in the lumbar spine and total hip by 5% and 1%, respectively, compared with placebo**.** However, no significant effect on fracture rates was demonstrated.

Glucocorticoid-induced osteoporosis

The efficacy of Forsteo in men and women (N=428) receiving sustained systemic glucocorticoid therapy (equivalent to 5 mg or greater of prednisone for at least 3 months) was demonstrated in the 18-month primary phase of a 36 month, randomised, double-blind, comparator-controlled study (alendronate 10 mg/day). Twenty-eight percent of patients had one or more radiographic vertebral fractures at baseline. All patients were offered 1000 mg calcium per day and 800 IU vitamin D per day.
This study included postmenopausal women (N=277), premenopausal women (N=67), and men (N=83). At baseline, the postmenopausal women had a mean age of 61 years, mean lumbar spine BMD T score of −2.7, median prednisone equivalent dose of 7.5 mg/day, and 34% had one or more radiographic vertebral fractures; premenopausal women had a mean age of 37 years, mean lumbar spine BMD T score of −2.5, median prednisone equivalent dose of 10 mg/day, and 9% had one or more radiographic vertebral fractures; and men had a mean age of 57 years, mean lumbar spine BMD T score of −2.2, median prednisone equivalent dose of 10 mg/day, and 24% had one or more radiographic vertebral fractures.

Sixty-nine percent of patients completed the 18-month primary phase. At the 18 month endpoint, FORSTEO significantly increased lumbar spine BMD (7.2%) compared with alendronate (3.4%) ($p<0.001$). FORSTEO increased BMD at the total hip (3.6%) compared with alendronate (2.2%) ($p<0.01$), as well as at the femoral neck (3.7%) compared with alendronate (2.1%) ($p<0.05$). In patients treated with teriparatide, lumbar spine, total hip and femoral neck BMD increased between 18 and 24 months by an additional 1.7%, 0.9%, and 0.4%, respectively.

At 36 months, analysis of spinal X-rays from 169 alendronate patients and 173 FORSTEO patients showed that 13 patients in the alendronate group (7.7%) had experienced a new vertebral fracture compared with 3 patients in the FORSTEO group (1.7%) ($p=0.01$). In addition, 15 of 214 patients in the alendronate group (7.0%) had experienced a nonvertebral fracture compared with 16 of 214 patients in the FORSTEO group (7.5%) ($p=0.84$).

In premenopausal women, the increase in BMD from baseline to 18 month endpoint was significantly greater in the FORSTEO group compared with the alendronate group at the lumbar spine (4.2% versus −1.9%; $p<0.001$) and total hip (3.8% versus 0.9%; $p=0.005$). However, no significant effect on fracture rates was demonstrated.

5.2 Pharmacokinetic properties

FORSTEO is eliminated through hepatic and extra-hepatic clearance (approximately 62 l/hr in women and 94 l/hr in men). The volume of distribution is approximately 1.7 l/kg. The half-life of FORSTEO is approximately 1 hour when administered subcutaneously, which reflects the time required for absorption from the injection site. No metabolism or excretion studies have been performed with FORSTEO but the peripheral metabolism of parathyroid hormone is believed to occur predominantly in liver and kidney.

Patient characteristics:

Geriatrics
No differences in FORSTEO pharmacokinetics were detected with regard to age (range 31 to 85 years). Dosage adjustment based on age is not required.

5.3 Preclinical safety data

Teriparatide was not genotoxic in a standard battery of tests. It produced no teratogenic effects in rats, mice or rabbits. There were no important effects observed in pregnant rats or mice administered teriparatide at daily doses of 30 to 1000 µg/kg. However, fetal resorption and reduced litter size occurred in pregnant rabbits administered daily doses of 3 to 100 µg/kg. The embryotoxicity observed in rabbits may be related to their much greater sensitivity to the effects of PTH on blood ionised calcium compared with rodents.

Rats treated with near-life time daily injections had dose-dependent exaggerated bone formation and increased incidence of osteosarcoma most probably due to an epigenetic mechanism. Teriparatide did not increase the incidence of any other type of neoplasia in rats. Due to the differences in bone physiology in rats and humans, the clinical relevance of these findings is probably minor. No bone tumours were observed in ovariectomised monkeys treated for 18 months or during a 3-year follow-up period after treatment cessation. In addition, no osteosarcomas have been observed in clinical trials or during the post treatment follow-up study.

Animal studies have shown that severely reduced hepatic blood flow decreases exposure of PTH to the principal cleavage system (Kupffer cells) and consequently clearance of PTH(1-84).

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Glacial acetic acid
Sodium acetate (anhydrous)
Mannitol
Metacresol
Hydrochloric acid
Sodium hydroxide
Water for injections

Hydrochloric acid and/or sodium hydroxide solution may be added to adjust pH.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

2 years

Chemical, physical and microbiological in-use stability has been demonstrated for 28 days at 2-8°C. Once opened, the product may be stored for a maximum of 28 days at 2°C to 8°C. Other in-use storage times and conditions are the responsibility of the user.

6.4 Special precautions for storage

Store in a refrigerator (2°C – 8°C) at all times. The pen should be returned to the refrigerator immediately after use. Do not freeze.

Do not store the injection device with the needle attached.

6.5 Nature and contents of container

2.4 ml solution in cartridge (siliconised Type I glass) with a plunger (halobutyl rubber), disc seal (polyisoprene/bromobutyl rubber laminate)/aluminium assembled into a disposable pen.

FORSTEO is available in pack sizes of 1 or 3 pens. Each pen contains 28 doses of 20 micrograms (per 80 microliters).

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

FORSTEO is supplied in a pre-filled pen. Each pen should be used by only one patient. A new, sterile needle must be used for every injection. Each FORSTEO pack is provided with a user manual that fully describes the use of the pen. No needles are supplied with the product. The device can be used with insulin pen injection needles. After each injection, the FORSTEO pen should be returned to the refrigerator.

FORSTEO should not be used if the solution is cloudy, coloured or contains particles.

Please also refer to the User Manual for instructions on how to use the pen.

Any unused product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

EU/1/03/247/001-002

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first authorisation: 10 June 2003.
Date of last renewal 10 June 2008

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

補遺Ⅰ

製品特性概要

1. 製品名

FORSTEO 20 µg /80 µL 注射液充てん済みペン

2. 組成・成分

1 回投与量にはテリパラチド 20 µg が含まれている。

2.4 mL 注射液充てん済みペン 1 本にはテリパラチド 600 µg（250 µg/mL）が含まれている。

テリパラチド〔rhPTH（1-34）〕は遺伝子組換え技術により大腸菌を用いて製造されたものであり、内因性ヒト副甲状腺ホルモンの N 末端 34 個のアミノ酸配列と同一である。

添加剤の全一覧は 6.1 項参照。

3. 剤型

予めペンに装填した注射剤。無色澄明の液体。

4. 臨床的特性

4.1 適応症

骨折の危険性の高い閉経後女性及び男性の骨粗鬆症の治療（5.1 項参照）。閉経後女性において椎体及び非椎体骨折の発現率の有意な低下が認められているが、大腿骨頸部では認められていない。

継続的な全身性グルココルチコイド投与に関連した骨折の危険性の高い女性及び男性の骨粗鬆症の治療。

4.2 用法・用量

FORSTEO の推奨用量は 20 µg を大腿部又は腹部に 1 日 1 回皮下投与することである。

患者は適切な注射技術を習得するためにトレーニングを受けなければならない（6.6 項参照）。患者に正しいペンの使用法を指導するためのユーザーマニュアルも用意されている。

本剤の投与期間は計 24 ヵ月を超えてはならない（4.4 項参照）。患者の生涯にわたって本剤の 24 ヵ月投与を繰り返してはならない。

食事の摂取が不十分な場合は、カルシウムの補充やビタミン D サプリメントの服用を行うこと。

本剤投与中止後は、他の骨粗鬆症治療を続けてもよい。

腎障害を有する患者：本剤は重度の腎障害を有する患者には投与しないこと（4.3 項参照）。中等度の腎障害を有する患者には慎重に投与すること。

肝障害を有する患者：肝障害を有する患者への投与に関してはデータがない（5.3 項参照）。

骨端線が閉じていない小児及び若年者：小児（18 歳未満）には使用経験がない。小児（18 歳未満）又は骨端線が閉じていない若年者には本剤を投与しないこと。

高齢者：年齢により投与量を調節する必要はない（5.2 項参照）。

4.3 禁忌

- テリパラチド又は本剤の他の成分に対し過敏症のある患者。
- 妊婦及び授乳婦（4.4 項及び 4.6 項参照）
- 高カルシウム血症のある患者。
- 重度の腎障害を有する患者。
- 原発性骨粗鬆症又はグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病を含む）。
- 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者。
- 過去に骨への放射線治療を受けた患者。
- 悪性骨腫瘍又は転移性骨腫瘍を有する患者には本剤を投与しないこと。

4.4 特別な警告及び特別な使用上の注意

血清中カルシウム濃度が正常な患者において、テリパラチドの注射後に血清中カルシウム濃度の軽度かつ一過性の上昇が認められている。血清中カルシウム濃度は、テリパラチド投与の度に 4～6 時間後に最高値に到達し、16～24 時間後までにベースライン値に戻る。投与期間中、定期的にカルシウム濃度をモニターする必要はない。

したがって、採血を行う場合は、直近の本剤投与の 16 時間後以降に行うこと。

本剤の投与後に尿中カルシウム排泄量が軽度増加することがあるが、臨床試験の結果、高カルシウム尿症の発現頻度にプラセボ投与群との差は認められなかった。

本剤は活動性の尿路結石を有する患者を対象とした試験を実施していない。活動性の尿路結石を有する患者又は最近尿路結石を罹患した患者では、症状が悪化するおそれがあるため慎重に投与すること。

本剤の短期臨床試験において、単発的な一過性の起立性低血圧が認められた。通常、本剤の投与後 4 時間以内に発現し数分～数時間で自然に消失した。一過性の起立性低血

圧が発現する場合は、初回投与から数回以内の投与で発現し、患者に臥位をとらせることにより回復し、投与継続に問題はなかった。

中等度の腎障害を有する患者には慎重に投与すること。

閉経前の女性を含む若年成人における使用経験は十分ではない（5.1 項参照）。これらの患者に対しては、明らかにベネフィットがリスクを上回る場合に限り投与を開始すること。

妊娠する可能性のある女性は、本剤の投与期間中は有効な避妊を行うこと。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

ラットにおける試験により、テリパラチドの長期投与時に骨肉腫の発現頻度が増加することが示唆された（5.3 項参照）。今後更に臨床データが得られるまでは、推奨投与期間である 24 ヵ月を超えて投与してはならない。

4.5 薬物相互作用及び他の相互作用

薬力学的相互作用試験において、本剤とヒドロクロロチアジドとの相互作用を検討した。臨床的に問題となるような相互作用は認められなかった。

ラロキシフェン又はホルモン補充療法と本剤を併用した時、血清中カルシウム濃度及び尿中カルシウム排泄量に対する本剤の影響及び有害事象に変化は認められなかった。

健康成人 15 例を対象にジゴキシンを定常状態に達するまで連日投与した試験において本剤を単回投与した時、ジゴキシンの心臓に対する作用に影響は認められなかった。しかし、高カルシウム血症により患者がジギタリス中毒を発症しやすくなることを示唆する症例報告が散見されている。本剤により血清中カルシウム濃度が一過性に上昇するため、ジギタリス投与中の患者では、本剤は慎重に投与すること。

4.6 妊婦及び授乳婦への投与

一般的推奨

ウサギにおける試験で本剤の生殖毒性が認められている（5.3 項参照）。テリパラチドのヒトの器官形成に対する影響は検討していない。ヒトへのリスクは不明である。本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。

本剤は妊婦又は授乳中の女性には禁忌である。

妊娠する可能性のある女性/女性における避妊

本剤投与期間中は有効な避妊を行うこと。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。

4.7 運転能力及び機械操作能力への影響

運転能力及び機械操作能力への本剤の影響については検討していない。しかし、一部の患者において、一過性の起立性低血圧又は浮動性めまいが認められている。このような患者は、症状が治まるまで運転や機械操作を控えること。

4.8 好ましくない作用

本剤の治験に参加した被験者のうち、FORSTE が投与された被験者の 82.8%、プラセボが投与された被験者の 84.5%において 1 件以上の有害事象が認められた。

FORSTEO 群で報告された主な副作用は悪心、四肢痛、頭痛、浮動性めまいである。

骨粗鬆症の臨床試験及び市販後の暴露におけるテリパラチド投与に関連した好ましくない副作用を下表に要約する。副作用の分類については以下の頻度を用いた：非常に多い（≥1/10）、多い（≥1/100～<1/10）、少ない（≥1/1000～<1/100）、まれ（≥1/10000～<1/1000）、非常にまれ（<1/100000）、頻度不明（利用可能なデータからは推定できない）。

臨床検査 *少ない*：体重増加、心雑音、アルカリフォスファターゼ増加
心臓障害 *多い*：動悸 *少ない*：頻脈
血液およびリンパ系障害 *多い*：貧血
神経系障害 *多い*：浮動性めまい、頭痛、坐骨神経痛
耳および迷路障害 *多い*：回転性めまい
呼吸器、胸郭および縦隔障害 *多い*：呼吸困難 *少ない*：肺気腫
胃腸障害 *多い*：悪心、嘔吐、裂孔ヘルニア、胃食道逆流性疾患 *少ない*：痔核
腎および尿路障害 *少ない*：尿失禁、多尿、尿意切迫 *頻度不明*：腎不全/腎機能障害
皮膚および皮下組織障害 *多い*：多汗

筋骨格系および結合組織障害 *非常に多い*：四肢痛 *多い*：筋痙攣 *少ない*：筋肉痛、関節痛 *頻度不明*：背部痙攣/痛*
代謝および栄養障害 *多い*：高コレステロール血症 *少ない*：2.76 mmol/L を超える高カルシウム血症、高尿酸血症 *まれ*：3.25 mmol/L を超える高カルシウム血症
血管障害 *多い*：低血圧
全身障害および投与局所様態 *多い*：疲労、胸痛、無力症、痛み、腫脹、紅斑、局所性内出血、そう痒症及び軽症の注射部位出血などの軽度かつ一過性の注射部位の事象 *少ない*：注射部位紅斑、注射部位反応 *まれ*：アレルギー反応の可能性のある注射直後の事象：急性呼吸困難、口腔/顔面浮腫、全身性蕁麻疹、胸痛、浮腫（主に末梢性）
精神障害 *多い*：うつ病

*重篤な背部痙攣又は背部痛は注射の数分以内に認められている。

臨床試験において、プラセボ群と比較して 1%以上の頻度の違いが認められた副作用は以下のとおりである。：回転性めまい、悪心、四肢痛、浮動性めまい、うつ病、呼吸困難

本剤は血清中尿酸濃度を上昇させる。臨床試験では、プラセボ群 0.7%において血清中尿酸濃度が基準値の上限を超えたのに対し、FORSTEO 群では 2.8%であった。しかし、高尿酸血症による痛風、関節痛、尿路結石の増加は認められなかった。

大規模臨床試験において、本剤の投与を受けた女性の 2.8%においてテリパラチドと交差反応する抗体が検出された。通常、抗体は投与開始から 12 ヵ月以降に発現し、投与中止後に消失した。過敏反応、アレルギー反応、血清中カルシウム濃度への影響、BMD に対する効果への影響は認められなかった。

4.9 過量投与

兆候及び症状

臨床試験中に過量投与症例の報告はなかった。単回投与試験では最高 100 μg、反復投与試験では最高 60 μg/日を 6 週間投与した。

過量投与の影響として、遅発性高カルシウム血症、起立性低血圧のリスクなどが考えられる。悪心、嘔吐、浮動性めまい及び頭痛も起こる可能性がある。

市販後自発報告に基づく過量投与の経験

市販後自発報告において、テリパラチドペンの全含量（最高 800 μg）が単回投与で投与される投薬過誤が複数例認められた。悪心、脱力/嗜眠及び低血圧などの一過性の事象が報告されている。いくつかの例では、過量投与による有害事象は発現していない。過量投与に関連した死亡の報告はない。

過量投与時の処置

FORSTEO の特異的解毒剤はない。過量投与が疑われる場合は、一時的な投与中止、血清中カルシウム濃度の測定、輸液等の適切な対処療法などを行うこと。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類：副甲状腺ホルモン及びアナログ、ATC コード：H05 AA02

作用機序：

アミノ酸 84 個からなる内因性副甲状腺ホルモン（PTH）は骨及び腎臓におけるカルシウム及びびリン酸代謝の主な調節因子である。FORSTEO（rhPTH（1-34））は内因性ヒト副甲状腺ホルモンの活性部位（1-34）である。PTH の生理学的作用は、造骨細胞（骨芽細胞）に直接作用し、また間接的に腸におけるカルシウムの吸収を促進し、腎尿細管におけるカルシウムの再吸収、リン酸の排泄を促進することにより、骨形成を刺激することである。

薬力学的作用

FORSTEO は骨粗鬆症を治療するための骨形成剤である。本剤の骨への作用は、全身曝露パターンに依存している。1 日 1 回投与では、破骨細胞の活性以上に骨芽細胞を活性化することにより海綿骨及び皮質骨骨面のいずれもの骨形成を促進する。

臨床的有効性

<u>危険因子</u>

骨粗鬆症による骨折リスクが高く、治療によるベネフィットが期待できる女性及び男性を特定するために、骨密度の低下、年齢、既存骨折、大腿骨折の家族歴、高骨代謝回転、低 BMI（body mass index）などの独立した危険因子を検討すること。

ステロイド性骨粗鬆症を有する閉経前の女性が、既存骨折又は骨折の危険性が高くなると考えられる危険因子（例えば、骨密度の低下［例；T スコアが-2 以下］、継続的な高用量のグルココルチコイド投与［例； 7.5 mg/日以上を 6 ヵ月間以上］、高基礎疾患活

動性、低性ステロイド値など）を複数持っている場合は、骨折リスクが高い状態であると考えること。

閉経後骨粗鬆症：

Pivotal study の対象は閉経後女性 1637 例（平均年齢 69.5 歳）であった。これらの被験者の 90%ではベースライン時に 1 個以上の椎体骨折が認められ、椎骨 BMD は平均で 0.82 g/cm^3（T スコア-2.6 に相当）であった。全症例が 1000 mg/日のカルシウム、400 IU/日以上のビタミン D を服用した。FORSTEO を最長 24 ヵ月間（中央値 19 ヵ月間）投与した結果、統計学的に有意に骨折が減少した（表 4）。1 個以上の新規椎体骨折を予防するためには、11 例が中央値 19 ヵ月間 FORSTEO 投与を受ける必要があった。

表 4

閉経後女性における椎体骨折の発生率:			
	プラセボ (N = 544) (%)	FORSTEO (N = 541) (%)	相対危険率 (95% CI) 対プラセボ
新規椎体骨折((≥1) [a]	14.3	5.0 [b]	0.35 (0.22, 055)
複数椎体骨折 (≥2) [a]	4.9	1.1 [b]	0.23 (0.09, 0.60)
非椎体脆弱性骨折 [c]	5.5%	2.6% [d]	0.47 (0.25, 0.87)
主な非椎体脆弱性骨折 [c]（大腿骨頸部、橈骨、上腕骨、肋骨、骨盤）	3.9%	1.5% [d]	0.38 (0.17, 0.86)

略号：N =無作為に各投与群に割り付けられた被験者数； CI = 信頼区間

[a] 椎体骨折の発生率はベースライン及び追跡調査の腰椎 X 線写真を有しているプラセボ群 448 例と Forsteo 群 444 例で評価した。

[b] p≤0.001 プラセボとの比較

[c] 大腿骨頸部骨折の発生率では有意な減少が認められなかった。

[d] p≤0.025 プラセボとの比較

19 ヵ月間投与（中央値）後、骨密度（BMD）は腰椎及び大腿骨近位部で、プラセボと比較しそれぞれ 9%及び 4%増加していた（p<0.001）。

治療期間終了後の管理：FORSTEO 投与期間終了後、pivotal study から引き続き 1262 例の閉経後女性が投与期間終了後の追跡調査試験に参加した。この追跡調査試験の主要目的は、FORSTEO の安全性に関するデータを収集することであった。この試験の間は、骨粗鬆症のための他の治療法の使用が許されており、追加で椎体骨折の評価を行った。

FORSTEO 中止後、中央値 18 ヵ月間に 1 個以上の新規椎体骨折が発生した症例数は、プラセボと比較して 41%（p=0.004）少なかった。

オープン試験において、重症の骨粗鬆症を有し最近 3 年以内に脆弱性骨折が発生した 503 例の閉経後女性（83%が骨粗鬆症の前治療を受けていた）を対象に、FORSTEO を 24 ヵ月間投与した。24 ヵ月における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD のベース

ラインからの平均増加量はそれぞれ 10.5%、2.6%及び 3.9%であった。18～24 ヵ月における腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD の平均増加量はそれぞれ 1.4%、1.2%及び 1.6%あった。

男性の骨粗鬆症：

性腺機能低下（朝の低遊離テストステロン又は FSH 或いは LH の増加で定義）による骨粗鬆症、又は特発性骨粗鬆症の男性を対象とした臨床試験に 437 例（平均年齢 58.7 歳）の被験者が登録された。ベースラインの腰椎及び大腿骨頸部の骨密度の T スコアの平均値はそれぞれ-2.2 及び-2.1 であった。ベースラインにおいて、35%の被験者が椎体骨折を有し、59%の被験者が非椎体骨折を有していた。

全症例が 1000 mg/日のカルシウム、400 IU/日以上のビタミン D を服用した。腰椎 BMD は 3 ヵ月後には有意に増加した。12 ヵ月後、腰椎及び大腿骨近位部の BMD はそれぞれプラセボと比較し 5%及び 1%増加した。しかし、骨折率に対する有意な効果は認められなかった。

ステロイド性骨粗鬆症：

継続的に全身性グルココルチコイド投与（プレドニゾン 5 mg 以上の 3 ヵ月間以上の投与に相当）を受けている男性及び女性（N=428）における FORSTEO の有効性が 18 ヵ月（36 ヵ月間の試験の主要評価期間）、無作為化、二重盲検、実薬対照（アレンドロネート 10 mg/日）試験において示された。ベースラインにおいて 28%の被験者で 1 個以上の X 線撮影における椎体骨折が認められた。全症例が 1000 mg/日のカルシウム、800 IU/日以上のビタミン D を服用した。

この試験には閉経後の女性（N=277）、閉経前の女性（N=67）及び男性（N=83）が含まれていた。ベースラインにおいて、閉経後女性は平均年齢 61 歳、腰椎 BMD の T スコアの平均値-2.7、プレドニゾン相当量の中央値 7.5 mg/日であり、34%に 1 個以上の X 線撮影における椎体骨折が認められた。また、閉経前の女性は平均年齢 37 歳、腰椎 BMD の T スコアの平均値-2.5、プレドニゾン相当量の中央値 10 mg/日であり、9%に 1 個以上の X 線撮影における椎体骨折が認められた。男性は平均年齢 57 歳、腰椎 BMD の T スコアの平均値-2.2、プレドニゾン相当量の中央値 10 mg/日であり、24%に 1 個以上の X 線撮影における椎体骨折が認められた。

69%の被験者が 18 ヵ月間の主要評価期間を完了した。18 ヵ月後の観察時において、FORSTEO（7.2%）はアレンドロネート（3.4%）と比較して有意に腰椎 BMD を増加した（$p<0.001$）。また、FORSTEO（3.6%）はアレンドロネート（2.2%）と比較して有意に大腿骨近位部の BMD を増加し（$p<0.01$）、同様に大腿骨頸部の BMD においても FORSTEO（3.7%）はアレンドロネート（2.1%）と比較して有意に増加した（$p<0.05$）。FORSTEO 投与群では、腰椎、大腿骨近位部及び大腿骨頸部 BMD が 18～24 ヵ月においてそれぞれ更に 1.7%、0.9%及び 0.4%増加した。

36 ヵ月における腰椎 X 線撮影に関する解析では、アレンドロネート群 169 例、FORSTEO 群 173 例中、FORSTEO 群 3 例（1.7%）と比較しアレンドロネート群 13 例（7.7%）で新規椎体骨折が認められた（p=0.01）。また、FORSTEO 群 214 例中 16 例（7.5%）と比較してアレンドロネート群 214 例中 15 例（7.0%）で新規非椎体骨折が認められた（p=0.84）。

閉経前女性では、18 ヵ月後の観察時点において FORSTEO 群でアレンドロネート群と比較して腰椎（4.2% vs. -1.9%；p<0.001）及び大腿骨頸部（3.8% vs. 0.9%；p=0.005）の BMD がベースラインから有意に増加した。しかし、骨折率に対する有意な効果は認められなかった。

5.2 薬物動態特性

本剤は肝クリアランス及び肝外クリアランス（女性では約 62 L/hr、男性では 94 L/hr）により血中から消失する。分布用量は約 1.7 L/kg である。皮下投与時の半減期は約 1 時間で、これは注射部位からの吸収所要時間を反映している。代謝及び排泄に関する試験は実施していないが、副甲状腺ホルモンは、末梢では主に肝臓と腎臓で代謝されると考えられる。

患者特性：

高齢者

本剤の薬物動態に、年齢（31～85 歳）による差は認められなかった。年齢による投与量調節の必要はない。

5.3 前臨床安全性データ

遺伝毒性試験の標準的組合せにおいて、テリパラチドに遺伝毒性は認められなかった。ラット、マウス、ウサギのいずれにおいても催奇形性作用は認められなかった。連日 30-1000 μg/kg/日を投与した妊娠ラット及び妊娠マウスにおいては重要な影響は認められなかった。しかし、連日 3-100 μg/kg/日を投与した妊娠ウサギにおいて胚吸収及び胎児数低下が認められた。ウサギにおける胎児毒性はげっ歯類と比較して血中イオン化カルシウムに対する PTH の作用への感受性が高いことによると考えられる。

ほぼ一生涯にわたり連日テリパラチドを投与したラットでは、用量依存性の骨形成増加と骨肉腫発現頻度の増加が認められた。これはおそらくエピジェネティックなメカニズムによるものと思われる。ラットでは骨以外の腫瘍の発現頻度の増加は認められなかった。ラットとヒトでは骨の生理に相違が認められているため、これらの所見と臨床的な関連性はおそらく殆どないと思われる。卵巣を摘出したサルに 18 ヵ月間投与し、投与中止後 3 年間の追跡期間においても骨腫瘍は認められなかった。更に、臨床試験又は投与後の追跡調査試験でも、骨肉腫の報告はない。

動物試験から、肝血流量が著しく低下している場合は、主要分解系（Kupffer 細胞）への PTH の曝露が低下し、その結果、PTH（1-84）のクリアランスが低下することが確認されている。

6. 製剤学的特性

6.1 添加物

氷酢酸
酢酸ナトリウム（無水）
マンニトール
m-クレゾール
塩酸
水酸化ナトリウム
注射用水

pH 調整のために、塩酸及び／又は水酸化ナトリウム溶液が必要に応じて添加されている。

6.2 配合禁忌

配合試験を実施していないため本剤と他剤を混合してはならない。

6.3 有効期間

2 年間

使用中の安定性は、化学的、物理的、微生物学的に 2-8°C で 28 日間認められている。開封後、2-8°C で最長 28 日間保存できる。使用中にこれ以外の期間及び条件で保管する場合は、使用者の責任である。

6.4 保存上の特別な注意

常に冷蔵庫（2-8°C）で保存すること。ペンは使用後速やかに冷蔵庫に戻すこと。凍結を避けること。

針を装着した状態で注射器を保管してはならない。

6.5 容器の本質及び内容量

カートリッジ（シリコン処理した Type I ガラス）に溶液 2.4 mL が充てんされた使い捨てペンで、プランジャー（ハロブチルゴム）、ディスクシール（ポリイソプレン／ブロモブチルゴム）/アルミニウムで施栓されている。

FORSTEO はペン 1 本入り又は 3 本入りの包装がある。ペン 1 本につき、1 回あたり 20 μg（/ 80μL）の 28 回分が充填されている。

すべての包装が市販されていない場合もある。

6.6 廃棄に関する特別な注意

本剤は予め医薬品を充てんしたペンである。それぞれのペンは一人の患者にのみ使用すること。注射毎に、新しい滅菌済注射針を使用しなければならない。本剤の各包装にはペンの使用法を詳細に記載したユーザーマニュアルが添付されている。本剤に注射針はついていない。本剤のペンにはインスリンペン用注射針を用いることができる。注射後は毎回、ペンを冷蔵庫に戻すこと。

溶液に混濁、着色、あるいは微粒子が認められるときは、使用しないこと。

ペンの使用法に関しては、使用方法に関するユーザーマニュアルを参照すること。

未使用又は残った医薬品については各自治体の規則に従って廃棄すること。

7. 製造販売元

Eli Lilly Nederland B.V, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, The Netherlands

8. 販売承認番号

EU/1/03/247/001-002

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2003 年 6 月 10 日

最新更新日：2008 年 6 月 10 日

10. 本文改訂日

[redacted]

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.7　同種同効品一覧表

日本イーライリリー株式会社

目次

1.7　同種同効品一覧表 1

1.7 同種同効品一覧表

2010 年 1 月現在、国内で LY333334〔テリパラチド（遺伝子組換え）〕（以下、本剤）の効能・効果「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」を適応症として承認された医薬品はない。また、本剤と類似の化学構造又は薬理作用を持つ治療薬はない。したがって同種同効品はないが、参考として「閉経後骨粗鬆症」又は「骨粗鬆症」を効能・効果として承認されているラロキシフェン塩酸塩及びアレンドロ酸ナトリウム水和物を表 1.7-1 に示した。

表 1.7-1 同種同効品一覧表

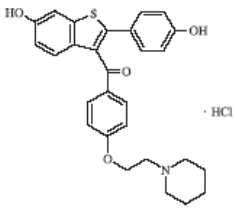
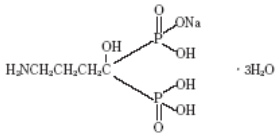
一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
販売名	フォルテオ皮下注キット 600 μg フォルテオ皮下注カート 600 μg	エビスタ錠 60 mg	ボナロン錠 5 mg
会社名	日本イーライリリー株式会社	日本イーライリリー株式会社／中外製薬株式会社	帝人ファーマ株式会社
承認年月日	－	2004 年 1 月 29 日	2001 年 6 月 20 日
再評価年月日 再審査年月日	－	－	－
規制区分	処方せん医薬品 （注意－医師等の処方せんにより使用すること）	処方せん医薬品 （注意－医師等の処方せんにより使用すること）	劇薬 処方せん医薬品[注)] 注）注意－医師等の処方せんにより使用すること
化学構造式	Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe		
剤型・含量	注射剤・600 μg	錠剤・60 mg	錠剤・5 mg
効能・効果	骨折の危険性の高い骨粗鬆症	閉経後骨粗鬆症	骨粗鬆症
効能・効果に関連する使用上の注意	(1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。 (2) 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。		(1) 本剤の適用にあたっては、日本骨代謝学会の診断基準等を参考に、骨粗鬆症との診断が確定している患者を対象とすること (2) 男性患者での安全性及び有効性は確立していない。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
用法・用量	通常、成人には1日1回テリパラチド（遺伝子組換え）として20 μgを皮下に注射する。なお、本剤の投与は18ヵ月間までとすること。	通常、ラロキシフェン塩酸塩として、1日1回60 mgを経口投与する。	通常、成人にはアレンドロン酸として5 mgを1日1回、毎朝起床時に水約180 mLとともに経口投与する。 なお、服用後少なくとも30分は横にならず、飲食（水を除く）並びに他の薬剤の経口摂取も避けること。
用法・用量に関連する使用上の注意	(1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること［「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照。］ (2) 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が18ヵ月間を超えないこと。また、18ヵ月間投与を繰り返さないこと。		(1) 本剤は水のみで服用すること。水以外の飲み物（Ca，Mg等の含量の特に高いミネラルウォーターを含む）、食物及び他の薬剤と一緒に服用すると、吸収を抑制するおそれがある。 (2) 食道及び局所への副作用の可能性を低下させるため、速やかに胃内へと到達させることが重要である。服用に際しては、以下の事項に注意すること。 1) 起床してすぐにコップ1杯の水（約180 mL）とともに服用すること。 2) 口腔咽頭部に潰瘍を生じる可能性があるため、本剤を噛んだり又は口中で溶かしたりしないこと。 3) 本剤を服用後、少なくとも30分経ってからその日の最初の食事を摂り、食事を終えるまで横にならないこと。 4) 就寝時又は起床前に服用しないこと。
使用上の注意	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1. 高カルシウム血症の患者［高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照］ 2. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者［「その他の注意」の項参照］	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1. 深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症等の静脈血栓塞栓症のある患者又はその既往歴のある患者［副作用として静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）が報告され	**【禁忌（次の患者には投与しないこと）】** 1. 食道狭窄又はアカラシア（食道弛緩不能症）等の食道通過を遅延させる障害のある患者［本剤の食道通過が遅延することにより、食道局所における副作用発現の危険性が高くなる。］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
使用上の注意	(1) 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者 (2) 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病等） (3) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者 (4) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者［「小児等への投与」の項参照］ (5) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	ており、このような患者に投与するとこれらの症状が増悪することがある（「重要な基本的注意」及び「副作用」の項参照）。］ 2. 長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）にある患者［「重要な基本的注意」の項参照］ 3. 抗リン脂質抗体症候群の患者［本症候群の患者は静脈血栓塞栓症を起こしやすいとの報告がある。］ 4. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 5. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	2. 30 分以上上体を起こしていることや立っていることのできない患者（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） 3. 本剤の成分あるいは他のビスホスホネート系薬剤に対し過敏症の既往歴のある患者 4. 低カルシウム血症の患者（「重要な基本的注意」の項参照）
	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 腎障害のある患者［外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害を有する患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態の項」参照］ (2) 重度の肝障害のある患者［本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。］ (3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者［本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。］	1. **慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 肝障害のある患者［安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。］ (2) 経口エストロゲン療法にて顕著な高トリグリセリド血症（>500 mg/dL）の既往のある患者［本剤服用により血清トリグリセリド上昇がみられることがあるため、血清トリグリセリド値のモニターを行うこと。］ (3) 腎障害のある患者［安全性は確立していない（「薬物動態」の項参照）。］	**１．慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）** (1) 嚥下困難、食道炎、胃炎、十二指腸炎、又は潰瘍等の上部消化管障害がある患者［上部消化管粘膜に対し、刺激作用を示すことがあるので基礎疾患を悪化させるおそれがある。］ (2) 重篤な腎機能障害のある患者［使用経験がなく安全性が確立していない。］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
使用上の注意	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤の薬理作用により、投与後約 4 から 6 時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後 16 時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後 16 時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気･嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。 (2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。 (3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。 (4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。 (5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させる	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤の服用により、静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）があらわれることがあるので、次のような症状があらわれた場合は投与を中止すること。また、患者に対しては、次のような症状が認められた場合には直ちに医師等に相談するよう、あらかじめ説明すること。 **症状**：下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等 (2) 静脈血栓塞栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症を含む）のリスクが上昇するため、長期不動状態（術後回復期、長期安静期等）に入る 3 日前には本剤の服用を中止し、完全に歩行可能になるまでは投与を再開しないこと。 (3) 患者のカルシウム及び／又はビタミン D の摂取量が十分でない場合は、カルシウム及び／又はビタミン D をそれぞれ補給すること。	2. **重要な基本的注意** (1) 本剤は他のビスホスホネート系薬剤と同様に、咽喉頭、食道等の粘膜に対し局所刺激症状を引き起こすおそれがある。特に適切に服用しない患者では、食道、口腔内に重度の副作用が発現する可能性があるので、服用法について患者を十分指導し、理解させること。（「用法・用量に関連する使用上の注意」の項参照） (2) 本剤の投与により、上部消化管に関する副作用が報告されているので、観察を十分に行い、副作用の徴候又は症状（嚥下困難、嚥下痛又は胸骨下痛の発現又は胸やけの発現・悪化等）に注意し、患者に対して、これらの症状があらわれた場合は、本剤の服用を中止して診察を受けるよう指導すること。（「重大な副作用」の項参照） (3) 骨粗鬆症の発症にエストロゲン欠乏、加齢以外の要因が関与していることもあるので、治療に際してはこのような要因を考慮する必要がある。 (4) 患者には、食事等から十分なカルシウムを摂取させること。 (5) 低カルシウム血症のある患者は、本剤投与前に低カルシウム血症を治療すること。また、ビタミン D 欠乏症又はビタミン D 代謝異常のようなミネラル代謝障害がある場合には、あらかじめ治療を行うこと。

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テリパラチド（遺伝子組換え）</td><td>ラロキシフェン塩酸塩</td><td>アレンドロン酸ナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td>こと。</td><td></td><td>(6) 本剤を含むビスホスホネート系薬剤による治療を受けている患者において、顎骨壊死・顎骨骨髄炎があらわれることがある。報告された症例のほとんどが抜歯等の歯科処置や局所感染に関連して発現しており、また、静脈内投与された癌患者がほとんどであったが、経口投与された骨粗鬆症患者等においても報告されている。リスク因子としては、悪性腫瘍、化学療法、コルチコステロイド治療、放射線療法、口腔の不衛生、歯科処置の既往等が知られている。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、異常が認められた場合には、直ちに歯科・口腔外科に受診するよう注意すること。（「重大な副作用」の項参照）</td></tr>
<tr><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>活性型ビタミンD製剤
アルファカルシドール
カルシトリオール
マキサカルシトール
ファレカルシトリオール</td><td>血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。</td><td>相加作用による。</td></tr><tr><td>ジギタリス製剤
ジゴキシン等</td><td>高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。</td><td>血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>陰イオン交換樹脂
コレスチラミン</td><td>本剤の血中濃度が低下する。</td><td>本剤がコレスチラミンに吸着され、消化管内からの吸収量が低下することが知られている。その他の陰イオン交換樹脂についても同様の可能性が考えられる。</td></tr></table></td><td>3. 相互作用
併用注意（併用に注意すること）<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>カルシウム、マグネシウム等の金属を含有する経口剤：
カルシウム補給剤
制酸剤
マグネシウム製剤等</td><td>本剤の服用後少なくとも30分経ってから服用すること。</td><td>本剤は多価の陽イオン（Ca, Mg等）とキレートを形成することがあるので、併用すると本剤の吸収を低下させる。</td></tr></table></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テリパラチド（遺伝子組換え）</td><td>ラロキシフェン塩酸塩</td><td>アレンドロン酸ナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td></td><td><table>
<tr><td>クマリン系抗凝血剤　ワルファリン</td><td>プロトロンビン時間の減少が報告されている。本剤による治療の開始あるいは終了の際、プロトロンビン時間を注意深くモニターする必要がある。</td><td>機序不明</td></tr>
<tr><td>アンピシリン</td><td>本剤の血中濃度が低下するおそれがある。</td><td>アンピシリンにより腸内細菌叢が減少することにより本剤の腸肝循環が低下するためと考えられる。</td></tr>
</table></td><td></td></tr>
<tr><td>4.　副作用
国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤10～40 μg/日を投与注) した安全性評価対象 252 例中 48 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇 8 例（3.2%）、頭痛 7 例（2.8%）、悪心 7 例（2.8%）、ALP 上昇 4 例（1.6%）、筋痙縮 3 例（1.2%）、高尿酸血症 3 例（1.2%）、食欲不振 3 例（1.2%）であった。なお、プラセボを投与した 105 例中 11 例（10.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。
注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

(1) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。</td><td>4.　副作用
国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤30～120 mg/日を服用した安全性評価対象 311 例中 117 例（37.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、ほてり 9 例（2.9%）、乳房緊満 9 例（2.9%）、嘔気 5 例（1.6%）、多汗 5 例（1.6%）、そう痒症 5 例（1.6%）、下肢痙攣 4 例（1.3%）であった。なお、プラセボを服用した 160 例中 49 例（30.6%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。（承認時）

(1) 重大な副作用
1) 静脈血栓塞栓症
（1. 0%*）：深部静脈血栓症、肺塞栓症、網膜静脈血栓症があらわれることがあるので、下肢の疼痛・浮腫、突然の呼吸困難、息切れ、胸痛、急性視力障害等の症状が認められた場合には投与を中止すること。</td><td>4.　副作用
承認時の安全性評価対象 718 例中 140 例（19.5%）に 218 件の副作用が認められた。主な症状は消化管障害 126 件（嘔気 18 件（2.5%）、便秘 14 件（1.9%）、下痢 13 件（1.8%）、胃炎 10 件（1.4%）、胃痛 10 件（1.4%）等）であった。また、臨床検査値異常変動は 676 例中 102 例（15.1%）に 194 件認められ、主なものは LDH 上昇（3.4%）、CK（CPK）上昇（2.6%）であった。なお、5%を超える頻度の副作用は認められていない。

(1) 重大な副作用
1) 食道・口腔内障害：食道障害（食道穿孔（頻度不明）注)、食道狭窄（頻度不明）注)、食道潰瘍（頻度不明）注)、食道炎（0.4%）、食道びらん（頻度不明）注) があらわれ、出血を伴う場合がある。）、口腔内潰瘍（頻度不明）注) があらわれることがある。観察を十分に行</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テリパラチド（遺伝子組換え）</td><td>ラロキシフェン塩酸塩</td><td>アレンドロン酸ナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>副作用分類</td><td>1~5%未満</td><td>1%未満</td><td>頻度不明注)</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>悪心、食欲不振</td><td>上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇</td><td></td></tr>
<tr><td>精神神経系</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏</td><td></td></tr>
<tr><td>筋・骨格系</td><td>筋痙縮</td><td>関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛</td><td></td></tr>
<tr><td>内分泌・代謝系</td><td>血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇</td><td>高尿酸血症、血中カリウム上昇</td><td>高カルシウム血症</td></tr>
<tr><td>循環器</td><td></td><td>血圧低下、心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、動悸</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td></td><td>発疹</td><td>全身性蕁麻疹</td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td></td><td>腎結石症、頻尿、血中尿素上昇、血中クレアチニン上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>呼吸器</td><td></td><td>呼吸困難、肺線維症</td><td></td></tr>
<tr><td>眼</td><td></td><td>結膜出血</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇)</td><td>肝機能異常(AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇)</td><td></td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>白血球数増加</td><td></td></tr>
</table>
*外国での閉経後骨粗鬆症患者 7705 例を対象とした骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤 60 mg を 3 年間投与した際の発現頻度。
2） 肝機能障害（頻度不明）：AST(GOT)、ALT(GPT)、γ-GTP 等の著しい上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
(2) その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><td>副作用分類</td><td>1~3%未満</td><td>頻度不明注)</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>血小板数減少、ヘモグロビン減少、ヘマトクリット減少</td></tr>
<tr><td>内分泌・代謝系</td><td>血中カルシウム減少</td><td>血清総蛋白減少、血中アルブミン減少、血中Al-P減少、血清リン減少</td></tr>
<tr><td>消化器</td><td>腹部膨満、嘔気</td><td>おくび</td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td>γ-GTP上昇</td><td></td></tr>
<tr><td>皮膚</td><td>皮膚炎、そう痒症</td><td></td></tr>
<tr><td>生殖器</td><td>膣分泌物</td><td>良性の子宮内腔液増加</td></tr>
<tr><td>乳房</td><td>乳房緊満</td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>下肢痙攣、体重増加、感覚減退、ほてり、多汗</td><td>表在性血栓性静脈炎、末梢性浮腫</td></tr>
</table>
</td><td>い、徴候又は症状（吐血、下血、貧血、嚥下困難、嚥下痛、胸骨下痛、胸やけ、口腔内異和感、口内痛の発現・悪化等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
2） 胃・十二指腸障害：**（出血性）胃・十二指腸潰瘍**（いずれも頻度不明）注)、**出血性胃炎**（頻度不明）注)があらわれることがある。観察を十分に行い、徴候又は症状（吐血、下血、貧血、上腹部痛、心窩部痛、上腹部不快感の発現・悪化等）に注意し、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
3） 肝機能障害、黄疸（いずれも頻度不明）注)：AST（GOT）、ALT（GPT）の上昇を伴う肝機能障害、黄疸があらわれることがあるので観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。
4） 低カルシウム血症（頻度不明）注)：痙攣、テタニー、しびれ、失見当識、QT 延長等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、異常が認められた場合にはカルシウム剤の点滴投与等を考慮すること。
5） 皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）（いずれも頻度不明）注)：皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、中毒性表皮壊死症（Lyell 症候群）等の重篤な皮膚症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には直ちに適切な処置を行うこと。
6） 顎骨壊死・顎骨骨髄炎（頻度不明）注)：顎骨壊</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><th>一般的名称</th><th>テリパラチド（遺伝子組換え）</th><th>ラロキシフェン塩酸塩</th><th>アレンドロン酸ナトリウム水和物</th></tr>
<tr><td>使用上の注意</td><td>
<table>
<tr><td>その他</td><td></td><td>ほてり、倦怠感、脱力感、熱感、乳癌</td><td>口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、胸痛</td></tr>
</table>
注）海外の自発報告等において認められている。</td><td>注）海外の自発報告等において認められている。</td><td>死・顎骨骨髄炎があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど、適切な処置を行うこと。
注）自発報告あるいは海外において認められている。
(2)　その他の副作用
以下のような症状又は異常があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
<table>
<tr><th>種類＼頻度</th><th>頻度不明[注1)]</th><th>1～5%未満</th><th>1%未満</th></tr>
<tr><td>消化器</td><td>嚥下困難、胃酸逆流、鼓腸放屁、咽喉頭痛、咽喉頭不快感、おくび</td><td>嘔気、便秘、下痢、胃痛、胃炎、胃不快感、消化不良</td><td>口内乾燥、腹痛、嘔吐、食欲不振、腹部膨満感、腹部不快感、口内炎、心窩部痛、胃重感</td></tr>
<tr><td>皮膚・皮膚付属器</td><td>紅斑、蕁麻疹</td><td></td><td>発疹、かゆみ、脱毛、湿疹</td></tr>
<tr><td>血液</td><td></td><td>貧血（赤血球数減少、ヘモグロビン低下等）、白血球数減少</td><td></td></tr>
<tr><td>肝臓</td><td></td><td>肝機能異常〔AST(GOT)上昇、ALT(GPT)上昇、γ-GTP上昇等〕</td><td></td></tr>
<tr><td>腎臓</td><td>頻尿</td><td></td><td>BUN上昇</td></tr>
<tr><td>中枢・抹消神経系</td><td></td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、回転性めまい、知覚減退</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

<table>
<tr><td>一般的名称</td><td>テリパラチド（遺伝子組換え）</td><td>ラロキシフェン塩酸塩</td><td>アレンドロン酸ナトリウム水和物</td></tr>
<tr><td rowspan="2">使用上の注意</td><td></td><td></td><td>
<table>
<tr><td>筋・骨格系</td><td>骨痛注2）、筋痙攣</td><td></td><td>関節痛注2）、背(部)痛注2）、筋肉痛注2）</td></tr>
<tr><td>精神・神経系</td><td></td><td></td><td>不眠（症）</td></tr>
<tr><td>電解質代謝</td><td></td><td></td><td>血清リン低下、血清カリウム上昇</td></tr>
<tr><td>眼</td><td>ぶどう膜炎、眼症状（かすみ、異和感等）、強膜炎、上強膜炎</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>その他</td><td>血管浮腫、顔面浮腫、ほてり（顔面紅潮、熱感等）、動悸、脱力（感）、発熱、気分不良</td><td>LDH上昇、CK(CPK)上昇</td><td>総コレステロール値上昇、胸痛、倦怠（感）、味覚倒錯、血清アルブミン低下、末梢性浮腫、下肢痛</td></tr>
</table>
注 1）自発報告あるいは海外において認められている。
注 2）投与初日から数ヵ月後に、まれに、日常生活に支障を来たすような激しい痛みを生じることが報告されている。なお、ほとんどが投与中止により軽快している。
</td></tr>
<tr><td>5. 高齢者への投与
一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。</td><td></td><td></td></tr>
</table>

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
使用上の注意	**6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。［ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。］	**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。［妊婦に本剤を投与した場合、胎児に悪影響を及ぼすおそれがある。ウサギでは、流産及び低頻度で胎児心奇形（心室中隔欠損）が認められた。ラットでは、胎児の発達遅延及び発育異常（波状肋骨、腎盂拡張）あるいは分娩遅延又は分娩困難、出生児生存率の低下、身体発育分化の変化、発育分化抑制や下垂体ホルモンの変化、出生児におけるリンパ球組織の減少といった所見が認められ、また、高用量では、分娩困難による母動物及び産児の死亡の報告がある。］ (2) 授乳中の婦人には投与しないこと。［本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。］	**5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与** (1) 妊娠中の投与に関する安全性は確立していないので、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［使用経験がない。］ (2) ビスホスホネート系薬剤は骨基質に取り込まれた後に全身循環へ徐々に放出されるので、妊娠する可能性のある婦人へは、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。［全身循環への放出量はビスホスホネート系薬剤の投与量・期間に相関する。ビスホスホネート系薬剤の中止から妊娠までの期間と危険性との関連は明らかではない。］ (3) 授乳中の婦人には、本剤投与中は授乳を避けさせること。［動物実験（ラット）でアレンドロン酸が乳汁中に移行することが報告されている。］
	7. 小児等への投与 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。［使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。］	－	**6. 小児等への投与** 小児等に対する安全性は確立していない。［使用経験がない。］
	8. 過量投与 (1) 徴候、症状：過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。	**6. 過量投与** **徴候、症状**：1回 120 mg 以上を服用した成人で下肢痙攣、浮動性めまいが報告されている。2歳未満の小児において 180 mg まで誤って服用したとの報告がある。失調、浮動性めまい、	**7. 過量投与** **徴候・症状**：低カルシウム血症、低リン酸血症、並びに上部消化管障害（胃不調、胸やけ、食道炎、胃炎、又は潰瘍等）が発現することがある。 **処置**：アレンドロン酸と結

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
	(2) 処置：特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。	嘔吐、発疹、下痢、振戦、潮紅、Al-P 上昇が報告されている。 **処置**：特異的解毒剤は知られていない。	合させるために、ミルクあるいは制酸剤等の投与を考慮する。 食道に対する刺激の危険性があるので嘔吐を誘発してはならず、患者を立たせるか、上体を起こして座らせること。
使用上の注意	9. **適用上の注意** **フォルテオ皮下注キット**： (1) 保存時 使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 (2) 皮下注射時 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。 (3) 使用日数 本剤は 28 日用である。使用開始日より 28 日を超えて使用しないこと。 (4) その他 1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 2) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。［本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。］ 3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 4) 1 本を複数の患者に使用しないこと。	7. **適用上の注意** **薬剤交付時**　PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］	8. **適用上の注意** **薬剤交付時**：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。［PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜に刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている。］

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
使用上の注意	**フォルテオ皮下注カート**： (1) 保存時 使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 (2) 皮下注射時 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。 (3) 使用日数 本剤は 14 日用である。 (4) その他 1）本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書を読むこと。 2）専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また、空になったカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。 3）1 本を複数の患者に使用しないこと。 4）本剤は、使用期間中（14 日間）は安定である。		
	10. その他の注意 雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20 μg を投与した場合の 2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。	**8. その他の注意** (1) 外国における骨粗鬆症治療（骨折）試験において、本剤投与群はプラセボ群に比べ子宮内膜厚のわずかな増加を示したとの報告がある。臨床的に意味のある子宮内膜増殖であるとはされていないが、本剤治療中に子宮内膜の異常（原因不明の子宮・性器出血、子宮内膜増殖等）が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。 (2) 外国において、本剤と経口エストロゲン製剤を併用した閉経後女性で子宮内膜厚が増加したとの報告がある。	－

表 1.7-1 同種同効品一覧表 （続き）

一般的名称	テリパラチド（遺伝子組換え）	ラロキシフェン塩酸塩	アレンドロン酸ナトリウム水和物
使用上の注意		(3) 本剤投与により、対照群に比べ乳癌のリスクの上昇は認められていないが、本剤治療中に乳房に原因不明の異常が認められた場合には症状に応じて詳しい検査を行うこと。 (4) 外国で実施された冠動脈疾患がある又はそのリスクが高い閉経後女性を対象[注)]とした試験において、本剤投与群において脳卒中による死亡率が高かったとの報告がある。脳卒中による死亡率はプラセボ投与群で 1.5/1000 人/年に対して本剤投与群で 2.2/1000 人/年であった。 注）本邦における本剤の効能・効果は「閉経後骨粗鬆症」である。 (5) 雌ラット及びマウスにおけるがん原性試験の結果、卵巣腫瘍の発生が認められたとの報告がある。これらの所見は卵胞機能及び性ホルモンバランスの不均衡に起因する変化である可能性が高いと考えられ、げっ歯類に特異的な変化であることが知られている。長期臨床試験において、卵巣機能が低下した閉経後女性における本剤の投与と腫瘍発生との間に明確な関係は示唆されていない。	
作成日	2010 年 3 月作成	2009 年 6 月改訂	2009 年 9 月改訂

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.8　添付文書（案）

日本イーライリリー株式会社

目次

1.8 添付文書（案） 1
1.8.1 添付文書（案）【フォルテオ®皮下注キット 600μg】 1
1.8.2 添付文書（案）【フォルテオ®皮下注カート 600μg】 5
1.8.3 効能・効果（案）及びその設定根拠 9
1.8.3.1 効能・効果（案） 9
1.8.3.2 効能・効果の設定根拠 9
1.8.3.2.1 外国臨床試験成績 9
1.8.3.2.2 国内臨床試験成績 10
1.8.3.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠 11
1.8.3.4 結論 12
1.8.4 用法・用量（案）及びその設定根拠 13
1.8.4.1 用法・用量（案） 13
1.8.4.2 設定根拠 13
1.8.4.2.1 用法・用量の設定根拠 13
1.8.4.2.1.1 用量に関する検討 13
1.8.4.2.1.1.1 外国における臨床推奨用量の設定根拠 13
1.8.4.2.1.1.2 臨床薬理試験及び臨床試験の薬物動態データからの日本人の臨床推奨用量の検討 14
1.8.4.2.1.1.3 国内臨床試験データからの日本人の臨床推奨用量の検討 14
1.8.4.2.2 長期安全性 15
1.8.4.2.3 投与期間の上限 16
1.8.4.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意設定根拠 17
1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠 18

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）【フォルテオ®皮下注キット 600μg】

本添付文書案を以下に示す。

2010 年 3 月作成

日本標準商品分類番号
87 2439

副甲状腺ホルモン剤 −骨粗鬆症治療剤−

フォルテオ®皮下注キット 600 μg

Forteo®

貯法　：遮光、2～8℃で保存
使用期限　：外箱等に表示（18 ヵ月）
規制区分　：処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

テリパラチド（遺伝子組換え）注射液

承認番号	-
薬価収載	-
販売開始	-
国際誕生	2002 年 11 月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 高カルシウム血症の患者［高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照］
2. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者［「その他の注意」の項参照］
(1) 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者
(2) 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病等）
(3) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
(4) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者［「小児等への投与」の項参照］
(5) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者
3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名			フォルテオ皮下注キット 600 μg
成分・含量（1 筒中）		テリパラチド（遺伝子組換え）	600 μg
	添加物	氷酢酸	0.984 mg
		無水酢酸ナトリウム	0.24 mg
		D-マンニトール	108.96 mg
		m-クレゾール	7.2 mg
		pH 調節剤	適量
性状・剤形			無色澄明の液である。（注射剤）
pH			3.8～4.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）			約 1

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞
(1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
(2) 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 μg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヵ月間までとすること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞
(1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること［「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照。］
(2) 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 18 ヵ月間を超えないこと。また、18 ヵ月間投与を繰り返さないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 腎障害のある患者［外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照］
(2) 重度の肝障害のある患者［本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。］
(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者［本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の薬理作用により、投与後約 4 から 6 時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後 16 時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後 16 時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気･嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。
(2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
(3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。
(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない[1)]。
(5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミン D 製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4. 副作用

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 10～40 μg/日を投与[注)]した安全性評価対象 252 例中 48 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇 8 例（3.2%）、頭痛 7 例（2.8%）、悪心 7 例（2.8%）、ALP 上昇 4 例（1.6%）、筋痙縮 3 例（1.2%）、高尿酸血症 3 例（1.2%）、食欲不振 3 例（1.2%）であった。なお、プラセボを投与した 105 例中 11 例（10.5%）に副作

用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

(1) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	
筋・骨格系	筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP 上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	全身性蕁麻疹
腎臓		腎結石症、頻尿、血中尿素上昇、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常（AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇)		
血液		白血球数増加	
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、胸痛

注） 海外の自発報告等において認められている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。]

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

(2) 処置

特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

(2) 皮下注射時

本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

(3) 使用日数

本剤は 28 日用である。使用開始日より 28 日を超えて使用しないこと。

(4) その他

1) 本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。

2) 本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。[本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。]

3) 本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。

4) 1 本を複数の患者に使用しないこと。

10. その他の注意

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20 μg を投与した場合の 2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

日本人閉経後健康女性 18 例にテリパラチド 10、20、40、60 μg を単回皮下投与[注)]したときの血清中テリパラチド濃度は、投与 0.25 時間（t_{max} の中央値）にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は 1 時間未満であった [2)]。

≪日本人閉経後健康女性にテリパラチド 20 μg を単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ≫

$AUC_{0\text{-}t}$ (pg·hr/mL) [a]	C_{max} (pg/mL) [a]	t_{max} (hr) [b]	$t_{1/2}$ (hr) [c]
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25 – 0.75)	0.708 (0.479 – 1.21)

a 幾何平均値（CV%）; n=18
b 中央値（範囲）; n=18
c 幾何平均値（範囲）; n=17

外国人健康成人 22 例（男性 11 例、女性 11 例）にテリパラチド 20 μg を単回皮下投与したときの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} は、男性被験者でそれぞれ 229 pg·hr/mL 及び 112.7 pg/mL であり、女性被験者ではそれぞれ 281 pg·hr/mL 及び 125.7 pg/mL であった [3)]。

(2) 反復投与

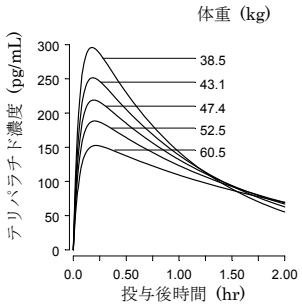
外国人閉経後健康女性 24 例にテリパラチド 40 μg を 14 日間 1 日 1 回反復皮下投与[注)]したとき、投与 1 日目（18 例）及び 14 日目（16 例）の C_{max} はそれぞれ 479 pg/mL、438 pg/mL、投与後 2.5 時間までの AUC はそれぞれ 802 pg·hr/mL、767 pg·hr/mL であり、蓄積性は認められなかった [4)]。

第 II 相臨床試験でテリパラチド 10、20 又は 40 μg を投与[注)]された日本人閉経後骨粗鬆症患者 94 例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した [5)]。テリパラチド 20 μg を皮下投与したときの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 373.7 pg·hr/mL 及び 229.5 pg/mL と推定された。体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従い C_{max} は低下すると予測された。

≪日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ≫

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数　Ka (hr^{-1})	17.5	---
見かけのクリアランス　CL/F (L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積　V/F (L)	80.1	36.5%
V/F に対する体重の影響 [a]	1.62	
CL/F と V/F の相互作用の項		0.0606
残差変動（比例誤差）	25.9%	

a $V/F = 80.1 \times (体重/47.4)^{1.62}$、47.4 は解析対象患者における体重の中央値



≪日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド 20 μg を皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測≫

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

2. 吸収

外国人健康成人 22 例（男性 11 例、女性 11 例）にテリパラチド 20、40 及び 80 μg を単回皮下投与[注]、並びに 17.54 μg を単回静脈内投与[注]したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 95%であった [3]。また、外国人骨粗鬆症患者 360 例（女性）及び 251 例（男性）を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときに比べ、大腿部に皮下注射したときに C_{max} が約 15～20%低下すると推定されたが、CL/F に投与部位による有意な差は認められず、AUC に差はないと推測された [6), 7)]。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

3. 腎障害を有する患者

外国人の軽度及び中等度の腎障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：31～75 mL/min）12 例（男性 7 例、女性 5 例）にテリパラチド 40 μg を単回皮下投与[注]したときの C_{max} は 228.6 pg/mL、AUC_{0-t} は 326.6 pg·hr/mL 及び $t_{1/2}$ は 1.18 hr であり、腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス：90 mL/min 以上）9 例（男性 5 例、女性 4 例）の C_{max}（222.8 pg/mL）、AUC_{0-t}（321.7 pg·hr/mL）及び $t_{1/2}$（1.14 hr）と同様であった。一方、重度の腎障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以下）5 例（男性 3 例、女性 2 例）にテリパラチド 40 μg を単回皮下投与[注]したときの C_{max} は 227.7 pg/mL、AUC_{0-t} は 555.8 pg·hr/mL 及び $t_{1/2}$ は 2.02 hr であり、腎機能が正常な被験者と比べて AUC_{0-t} 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 73%、77%増加した [8)]。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

4. 心不全の患者

軽度及び中等度の心不全[注] を有する外国人患者 13 例（男性 5 例、女性 8 例）にテリパラチド 20 μg を皮下投与したときの C_{max} は 118.9 pg/mL、AUC_{0-t} は 135.9 pg· hr/mL であった [9)]。

注) ニューヨーク心臓協会（NYHA; New York Heart Association）心機能分類のクラス 1～3

【臨床成績】

1. 日本人での成績

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 203 例を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20 μg/日を 12 ヵ月間（52 週間）投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ 0.04%及び 9.82%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（P<0.001、2 標本 t 検定）[10)]。12 ヵ月（52 週）時点のテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率は 10.04%、18 ヵ月（76 週）時点では 11.93%であった。

2. 外国人での成績

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性1,637 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド20 μg/日を19 ヵ月間（中央値）投与した結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群14.3%及びテリパラチド20 μg 群5.0%で、テリパラチド20 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。
最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ 1.13%及び 9.70%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（P<0.001、分散分析モデルにおける 2 群比較）11)。12 ヵ月時点のテリパラチド 20μg 群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率は 8.26%、18 ヵ月時点では 10.31%であった。

	プラセボ群	テリパラチド 20 μg 群	相対リスク (95% 信頼区間)	相対リスク減少率
新規椎体骨折	14.3% (64/448 [a)])	5.0% (22/444 [a)]) p<0.001 [b)]	0.347 (0.218, 0.553)	65%
2 個以上の新規椎体骨折	4.9% (22/448 [a)])	1.1% (5/444 [a)]) p=0.001 [b)]	0.229 (0.088, 0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/544)	6.3% (34/541) p=0.036 [b)]	0.645 (0.426, 0.976)	35%
新規非外傷性非椎体骨折 [c)]	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) p=0.015 [b)]	0.469 (0.252, 0.875)	53%

a) ベースライン及び最終観察時の X 線画像が評価可能であった症例
b) プラセボ群との比較、Pearson’s chi-square test
c) 非外傷性骨折の定義：健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

【薬効薬理】

1. **骨密度及び骨強度に対する作用**
卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 μg/kg/日を 6 ヵ月間あるいは 1 年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位（腰椎骨等）で骨量及び骨強度が顕著に増加した [12)]。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルに本剤を 18 ヵ月間反復皮下投与した結果、1 又は 5 μg/kg/日で海綿骨の骨形成が亢進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では 5 μg/kg/日で骨形成が亢進し、皮質骨面積が増加していた [13)]。
2. **骨質に対する作用**
卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 μg/kg/日を 6 ヵ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた [12)]。
3. **作用機序**
テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンの N 末端フラグメントであり、34 個のアミノ酸で構成されている。1 日 1 回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される [14), 15)]。
(1) 前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。
(2) 骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。
一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： テリパラチド（遺伝子組換え）（JAN）
Teriparatide (Genetical Recombination)
分子式： $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$
分子量： 4117.72
構造式： Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe
性 状： 白色の粉末である。

【包装】

注射剤 2.4mL：1 キット

【主要文献及び文献請求先】

1) Arthritis Rheum. 60, 3346 (2009)
2) 社内資料：日本人及び外国人における単回投与試験
3) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響
4) 社内資料：外国人における反復投与試験
5) 社内資料：日本人女性患者における母集団薬物動態解析
6) 社内資料：外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析
7) 社内資料：外国人男性患者における母集団薬物動態解析
8) 社内資料：薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用
9) 社内資料：外国人心疾患患者を対象とした第 I 相試験
10)社内資料：骨粗鬆症患者に対する第Ⅲ相臨床試験
11)Neer, R.M. et al.: N Engl J Med. 344, 1434（2001）
12)Sato, M. et al.: Endocrinology 138, 4330（1997）
13) 社内資料：卵巣切除した成熟雌性カニクイザルを用いた 18 ヵ月反復投与試験
14) Hock, J. M.: J Musculoskel Neuron Interact., 2, 33（2001）
15) Jilka, R. L.: Bone, 40, 1434（2007）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30

Ⓡ：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

1.8.2 添付文書（案）【フォルテオ®皮下注カート 600μg】

本添付文書案を以下に示す。

最新の添付文書を参照すること

2010 年 3 月作成

日本標準商品分類番号
87 2439

副甲状腺ホルモン剤 −骨粗鬆症治療剤−

フォルテオ®皮下注カート 600 μg

Forteo®

貯法　　：遮光、2～8℃で保存
使用期限　：外箱等に表示（18 ヵ月）
規制区分　：処方せん医薬品
（注意－医師等の処方せんにより使用すること）

テリパラチド（遺伝子組換え）注射液

承認番号	-
薬価収載	-
販売開始	-
国際誕生	2002 年 11 月

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 高カルシウム血症の患者［高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照］
2. 次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者［「その他の注意」の項参照］

(1) 原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者
(2) 骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病等）
(3) 原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者
(4) 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者［「小児等への投与」の項参照］
(5) 過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者

3. 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］
4. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【組成・性状】

販売名			フォルテオ皮下注カート 600 μg
成分・含量（1 筒中）		テリパラチド（遺伝子組換え）	600 μg
	添加物	氷酢酸	0.984 mg
		無水酢酸ナトリウム	0.24 mg
		D-マンニトール	108.96 mg
		m-クレゾール	7.2 mg
		pH 調節剤	適量
性状・剤形			無色澄明の液である。（注射剤）
pH			3.8～4.5
浸透圧比（生理食塩液に対する比）			約 1

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
(2) 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

【用法・用量】

通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 μg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヵ月間までとすること。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること［「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照。］
(2) 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 18 ヵ月間を超えないこと。また、18 ヵ月間投与を繰り返さないこと。

【使用上の注意】

1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

(1) 腎障害のある患者［外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照］
(2) 重度の肝障害のある患者［本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。］
(3) 尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者［本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。］

2. 重要な基本的注意

(1) 本剤の薬理作用により、投与後約 4 から 6 時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後 16 時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後 16 時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気･嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。
(2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
(3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。
(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない[1)]。
(5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。

3. 相互作用

併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミン D 製剤 アルファカルシドール カルシトリオール マキサカルシトール ファレカルシトリオール	血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。	相加作用による。
ジギタリス製剤 ジゴキシン等	高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。	血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。

4. 副作用

国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 10 ～ 40 μg/日を投与[注)]した安全性評価対象 252 例中 48 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇 8 例（3.2%）、頭痛 7 例（2.8%）、悪心 7 例（2.8%）、ALP 上昇 4 例（1.6%）、筋痙縮 3 例（1.2%）、高尿酸血症 3 例（1.2%）、食欲不振 3 例（1.2%）であった。なお、プラセボを投与した 105 例中 11 例（10.5%）に副作

用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

(1) その他の副作用

次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。

副作用分類	1~5%未満	1%未満	頻度不明[注)]
消化器	悪心、食欲不振	上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇	
精神神経系	頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏	
筋・骨格系	筋痙縮	関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛	
内分泌・代謝系	血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP 上昇	血中カリウム上昇	高カルシウム血症
循環器		血圧低下、心電図 ST 部分下降、心電図 T 波振幅減少、動悸	
皮膚		発疹	全身性蕁麻疹
腎臓		腎結石症、頻尿、血中尿素上昇、血中クレアチニン上昇	
呼吸器		呼吸困難	
眼		結膜出血	
肝臓	肝機能異常（AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP 上昇）		
血液		白血球数増加	
その他		ほてり、倦怠感、脱力感、熱感	口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、胸痛

注） 海外の自発報告等において認められている。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。[ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。]

(2) 授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。[本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。]

7. 小児等への投与

小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。[使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。]

8. 過量投与

(1) 徴候・症状

過量投与により、遅延型の高カルシウム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。

(2) 処置

特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。

9. 適用上の注意

(1) 保存時

使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。

(2) 皮下注射時

本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。

(3) 使用日数

本剤は 14 日用である。

(4) その他

1) 本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書を読むこと。

2) 専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また、空になったカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。

3) 1 本を複数の患者に使用しないこと。

4) 本剤は、使用期間中（14 日間）は安定である。

10. その他の注意

雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20 μg を投与した場合の 2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。

【薬物動態】

1. 血清中濃度

(1) 単回投与

日本人閉経後健康女性 18 例にテリパラチド 10、20、40、60 μg を単回皮下投与[注)]したときの血清中テリパラチド濃度は、投与 0.25 時間（t_{max} の中央値）にピークに達した後、速やかに消失した。消失半減期は 1 時間未満であった[2)]。

≪日本人閉経後健康女性にテリパラチド 20 μg を単回皮下投与したときのテリパラチドの薬物動態パラメータ≫

$AUC_{0\text{-}t}$ (pg·hr/mL) [a]	C_{max} (pg/mL) [a]	t_{max} (hr) [b]	$t_{1/2}$ (hr) [c]
222 (53.0)	227 (35.7)	0.25 (0.25 – 0.75)	0.708 (0.479 – 1.21)

a 幾何平均値（CV%）; n=18
b 中央値（範囲）; n=18
c 幾何平均値（範囲）; n=17

外国人健康成人 22 例（男性 11 例、女性 11 例）にテリパラチド 20 μg を単回皮下投与したときの $AUC_{0\text{-}\infty}$ 及び C_{max} は、男性被験者でそれぞれ 229 pg·hr/mL 及び 112.7 pg/mL であり、女性被験者ではそれぞれ 281 pg·hr/mL 及び 125.7 pg/mL であった[3)]。

(2) 反復投与

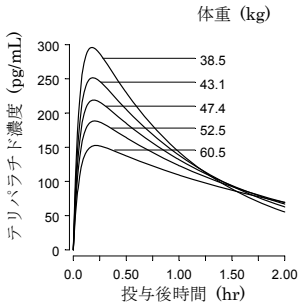
外国人閉経後健康女性 24 例にテリパラチド 40 μg を 14 日間 1 日 1 回反復皮下投与[注)]したとき、投与 1 日目（18 例）及び 14 日目（16 例）の C_{max} はそれぞれ 479 pg/mL、438 pg/mL、投与後 2.5 時間までの AUC はそれぞれ 802 pg·hr/mL、767 pg·hr/mL であり、蓄積性は認められなかった[4)]。

第 II 相臨床試験でテリパラチド 10、20 又は 40 μg を投与[注)]された日本人閉経後骨粗鬆症患者 94 例から得た血清中テリパラチド濃度データを用いて、母集団薬物動態解析により薬物動態パラメータを推定した[5)]。テリパラチド 20 μg を皮下投与したときの AUC 及び C_{max} はそれぞれ 373.7 pg·hr/mL 及び 229.5 pg/mL と推定された。体重はテリパラチドの薬物動態に有意な影響を及ぼすと推定され、体重が増加するに従い C_{max} は低下すると予測された。

≪日本人閉経後骨粗鬆症患者におけるテリパラチドの母集団薬物動態パラメータ≫

パラメータ	母集団パラメータ推定値	個体間変動
吸収速度定数　Ka (hr^{-1})	17.5	---
見かけのクリアランス　CL/F (L/hr)	54.3	28.9%
見かけの分布容積　V/F (L)	80.1	36.5%
V/F に対する体重の影響 [a]	1.62	
CL/F と V/F の相互作用の項		0.0606
残差変動（比例誤差）	25.9%	

a $V/F = 80.1 \times (体重/47.4)^{1.62}$、47.4 は解析対象患者における体重の中央値



≪日本人閉経後骨粗鬆症患者にテリパラチド 20 μg を皮下投与したときの血清中テリパラチド濃度推移の予測≫

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

2. 吸収

外国人健康成人 22 例（男性 11 例、女性 11 例）にテリパラチド 20、40 及び 80 μg を単回皮下投与[注]、並びに 17.54 μg を単回静脈内投与[注]したときの血清中テリパラチド濃度を用い、母集団薬物動態解析により推定したテリパラチドを皮下投与したときの絶対的バイオアベイラビリティは、約 95%であった [3]。また、外国人骨粗鬆症患者 360 例（女性）及び 251 例（男性）を対象とした母集団薬物動態解析により投与部位による違いを検討した結果、腹部に皮下注射するときに比べ、大腿部に皮下注射したときに C_{max} が約 15～20%低下すると推定されたが、CL/F に投与部位による有意な差は認められず、AUC に差はないと推測された [6), 7)]。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

3. 腎障害を有する患者

外国人の軽度及び中等度の腎障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：31～75 mL/min）12 例（男性 7 例、女性 5 例）にテリパラチド 40 μg を単回皮下投与[注]したときの C_{max} は 228.6 pg/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 326.6 pg·hr/mL 及び $t_{1/2}$ は 1.18 hr であり、腎機能が正常な被験者（クレアチニンクリアランス：90 mL/min 以上）9 例（男性 5 例、女性 4 例）の C_{max}（222.8 pg/mL）、$AUC_{0\text{-}t}$（321.7 pg·hr/mL）及び $t_{1/2}$（1.14 hr）と同様であった。一方、重度の腎障害を有する患者（クレアチニンクリアランス：30 mL/min 以下）5 例（男性 3 例、女性 2 例）にテリパラチド 40 μg を単回皮下投与[注]したときの C_{max} は 227.7 pg/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 555.8 pg·hr/mL 及び $t_{1/2}$ は 2.02 hr であり、腎機能が正常な被験者と比べて $AUC_{0\text{-}t}$ 及び $t_{1/2}$ はそれぞれ 73%、77%増加した [8)]。

注) 本剤の用法・用量はテリパラチド（遺伝子組換え）として 1 日 1 回 20 μg 皮下投与である。

4. 心不全の患者

軽度及び中等度の心不全[注] を有する外国人患者 13 例（男性 5 例、女性 8 例）にテリパラチド 20 μg を皮下投与したときの C_{max} は 118.9 pg/mL、$AUC_{0\text{-}t}$ は 135.9 pg· hr/mL であった [9)]。

注) ニューヨーク心臓協会（NYHA; New York Heart Association）心機能分類のクラス 1～3

【臨床成績】

1. 日本人での成績

骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者 203 例を対象とした、プラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド 20 μg/日を 12 ヵ月間（52 週間）投与した結果、最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ 0.04%及び 9.82%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（P<0.001、2 標本 t 検定）[10)]。12 ヵ月（52 週）時点のテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L2-L4）骨密度平均変化率は 10.04%、18 ヵ月（76 週）時点では 11.93%であった。

2. 外国人での成績

骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性1,637 例を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、プラセボ又はテリパラチド20 μg/日を19 ヵ月間（中央値）投与した結果、主要評価項目である新規椎体骨折の最終観察時における骨折発生割合はプラセボ群14.3%及びテリパラチド20 μg 群5.0%で、テリパラチド20 μg 群はプラセボ群と比較して統計学的に有意であった。更に、他の骨折に関して、2個以上の新規椎体骨折、新規非椎体骨折及び新規非外傷性非椎体骨折の最終観察時における骨折の発生状況を下表に示す。

最終観察時におけるプラセボ群及びテリパラチド 20 μg 群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率はそれぞれ 1.13%及び 9.70%であり、プラセボ群と比較して統計学的に有意であった（P<0.001、分散分析モデルにおける 2 群比較）11)。12 ヵ月時点のテリパラチド 20μg 群の腰椎（L1-L4）骨密度平均変化率は 8.26%、18 ヵ月時点では 10.31%であった。

	プラセボ群	テリパラチド 20 μg 群	相対リスク (95% 信頼区間)	相対リスク減少率
新規椎体骨折	14.3% (64/448 [a)])	5.0% (22/444 [a)]) p<0.001 [b)]	0.347 (0.218, 0.553)	65%
2 個以上の新規椎体骨折	4.9% (22/448 [a)])	1.1% (5/444 [a)]) p=0.001 [b)]	0.229 (0.088, 0.600)	77%
新規非椎体骨折	9.7% (53/544)	6.3% (34/541) p=0.036 [b)]	0.645 (0.426, 0.976)	35%
新規非外傷性非椎体骨折 [c)]	5.5% (30/544)	2.6% (14/541) p=0.015 [b)]	0.469 (0.252, 0.875)	53%

a) ベースライン及び最終観察時の X 線画像が評価可能であった症例
b) プラセボ群との比較、Pearson’s chi-square test
c) 非外傷性骨折の定義：健康人では通常は骨折を起こさない軽微な外力によって発生した骨折

【薬効薬理】

1. **骨密度及び骨強度に対する作用**
卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 μg/kg/日を 6 ヵ月間あるいは 1 年間反復皮下投与した結果、海綿骨が豊富な部位（腰椎骨等）で骨量及び骨強度が顕著に増加した [12)]。また、皮質骨でも骨量及び骨強度が増加した。卵巣切除雌サルに本剤を 18 ヵ月間反復皮下投与した結果、1 又は 5 μg/kg/日で海綿骨の骨形成が亢進し、海綿骨が豊富な椎骨及び大腿骨頸部で骨量の増加、骨構造の改善又は骨強度の増強が認められた。また、皮質骨では 5 μg/kg/日で骨形成が亢進し、皮質骨面積が増加していた [13)]。
2. **骨質に対する作用**
卵巣切除雌ラットに本剤 8 又は 40 μg/kg/日を 6 ヵ月間反復皮下投与した結果、海綿骨の結合性あるいは骨質に関連するパラメータに改善が認められた [12)]。
3. **作用機序**
テリパラチドは内因性のヒト副甲状腺ホルモンの N 末端フラグメントであり、34 個のアミノ酸で構成されている。1 日 1 回の投与頻度で間欠的に投与すると、主として以下の作用により、骨梁並びに皮質骨の内膜及び外膜面において骨芽細胞機能が活性化され、破骨細胞機能を上回るため、骨新生が誘発される [14), 15)]。
(1) 前駆細胞から骨芽細胞への分化を促進する。
(2) 骨芽細胞のアポトーシスを抑制する。
一方、テリパラチドを持続的に皮下投与すると、骨吸収が骨形成を上回るため、結果として骨量減少が生じる。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名： テリパラチド（遺伝子組換え）（JAN）
Teriparatide (Genetical Recombination)
分子式： $C_{181}H_{291}N_{55}O_{51}S_2$
分子量： 4117.72
構造式： Ser-Val-Ser-Glu-Ile-Gln-Leu-Met-His-Asn-Leu-Gly-Lys-His-Leu-Asn-Ser-Met-Glu-Arg-Val-Glu-Trp-Leu-Arg-Lys-Lys-Leu-Gln-Asp-Val-His-Asn-Phe
性 状： 白色の粉末である。

【包装】

注射剤 2.4mL：1 カートリッジ

【主要文献及び文献請求先】

1) Arthritis Rheum. 60, 3346 (2009)
2) 社内資料：日本人及び外国人における単回投与試験
3) 社内資料：絶対的バイオアベイラビリティ及び薬物動態に対する性別の影響
4) 社内資料：外国人における反復投与試験
5) 社内資料：日本人女性患者における母集団薬物動態解析
6) 社内資料：外国人女性患者における母集団薬物動態及び薬力学解析
7) 社内資料：外国人男性患者における母集団薬物動態解析
8) 社内資料：薬物動態に対する腎障害の影響及びフロセミドとの薬物相互作用
9) 社内資料：外国人心疾患患者を対象とした第 I 相試験
10)社内資料：骨粗鬆症患者に対する第Ⅲ相臨床試験
11)Neer, R.M. et al.: N Engl J Med. 344, 1434（2001）
12)Sato, M. et al.: Endocrinology 138, 4330（1997）
13) 社内資料：卵巣切除した成熟雌性カニクイザルを用いた 18 ヵ月反復投与試験
14) Hock, J. M.: J Musculoskel Neuron Interact., 2, 33（2001）
15) Jilka, R. L.: Bone, 40, 1434（2007）

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

日本イーライリリー株式会社
〒651-0086 神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号
Lilly Answers リリーアンサーズ
日本イーライリリー医薬情報問合せ窓口
0120-360-605（医療関係者向け）
受付時間：月～金 8:45～17:30

Ⓡ：登録商標

製造販売元
日本イーライリリー株式会社
神戸市中央区磯上通 7 丁目 1 番 5 号

1.8.3 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 効能・効果（案）

【効能・効果】

骨折の危険性の高い骨粗鬆症

＜効能・効果に関連する使用上の注意＞

（1） 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。

（2） 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

1.8.3.2 効能・効果の設定根拠

1.8.3.2.1 外国臨床試験成績

GHAC 試験は骨折の危険性の高い閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とした、第 III 相、国際共同、多施設共同、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。主要目的は、テリパラチド（以下、本剤）20 μg 又は 40 μg を 1 日 1 回投与した際の新規椎体骨折が認められた被験者の割合について、プラセボを投与した場合と比較し減少することを示すことであった。

対象患者は、少なくとも中等度 1 個又は軽度 2 個の脆弱性椎体骨折を認め、中等度骨折 2 個未満の患者、あるいは過去に治療用量のビスフォスフォネート又はフッ素化合物の投与を受けた患者に限っては、大腿骨近位部 BMD 又は腰椎 BMD の測定値が T スコアー1.0 以下の患者であり、閉経後 5 年以上経過した 30～85 歳の骨粗鬆症女性患者であった。

1637 例が無作為に割り付けられ、その内訳はプラセボ群 544 例、20 μg 群 541 例及び 40 μg 群 552 例であった。ベースラインにおいて、被験者の年齢の中央値は 69～70 歳であり、85%以上の被験者が 1 個以上の既存椎体骨折を有し、腰椎 BMD の平均値は 3 投与群いずれも 0.82 g/cm^2 であった。投与期間の中央値は 19 ヵ月であった。

有効性の主要評価項目は新規椎体骨折であり、新規椎体骨折の発生した被験者の割合の減少に対する効果をプラセボ群と比較した。新規椎体骨折が発生した被験者の割合は、20 μg 群及び 40 μg 群においてそれぞれ 5.0%及び 4.4%であり、プラセボ群の 14.3%と比較し、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$）。

本試験において、本剤 20 μg 及び 40 μg 投与の忍容性は良好であった。下肢痙攣（20 μg 群）、悪心（40 μg 群）、頭痛（40 μg 群）は治験薬との因果関係を否定できないと考えられたが、いずれの有害事象も概ね軽度又は中等度であり、重大な安全性上の問題となるものではないと考えられた。

試験中に観察された血圧又は脈拍、並びに臨床検査において、重大な安全性上の懸念は認められなかった。投与後 4～6 時間の血清カルシウム及び尿中カルシウム排泄に軽度の増加が見られたが、それに伴う臨床的に問題となる事象の増加は見られなかった。

全体として、臨床検査値における試験結果は、PTH の既知の生理作用と一致するものであった。

以上の結果、骨折の危険性の高い骨粗鬆症女性患者において、本剤 20 μg 及び 40 μg の投与は骨量を増加させ、骨形成を促進し、骨折の発生を減少させることを、プラセボを対照とする二重盲検試験で確認した。安全性の検討において 20 μg 及び 40 μg 投与は忍容性が良好であった。

GHAJ 試験は、原発性骨粗鬆症男性患者を対象とした、第 III 相、国際共同、多施設共同、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。主要目的は、カルシウム・ビタミン D を基礎治療とし、本剤 20 μg 又は 40 μg を 1 日 1 回投与した際の腰椎 BMD の変化を、プラセボを対照として比較することであった。

対象患者は、腰椎又は大腿骨近位部 BMD が T スコア－2.0 以下の 30～85 歳の原発性骨粗鬆症を有する男性とした。437 例が無作為に割り付けられ、その内訳は、147 例がプラセボ、151 例が本剤 20 μg、139 例が 40 μg の投与を受けた。ベースラインにおいて、被験者の年齢の中央値は 59 歳、腰椎 BMD の中央値は 0.87 g/cm^2 であり、59%の被験者が非椎体骨折の既往を有していた。投与期間の中央値は 11 ヵ月であった。

最終観察時における腰椎 BMD のプラセボ群の変化率は 0.54%であったのに対し、本剤 20 μg 及び 40 μg 群ではそれぞれ 5.73%及び 8.75%であり、プラセボ群との間に統計学的に有意な差が認められた（いずれも $p<0.001$）。

本試験において、原発性骨粗鬆症男性患者に対する本剤 20 μg 又 40 μg の投与は高い忍容性を示し、臨床検査値への影響も含め重大な安全性上の懸念は認められなかった。

以上の結果、原発性骨粗鬆症男性において、本剤 20 μg 及び 40 μg の投与は腰椎 BMD を増加させることを、プラセボを対照とする二重盲検試験で確認した。安全性に関し、本剤は安全で忍容性は良好であった。

1.8.3.2.2 国内臨床試験成績

GHDB 試験は、日本で実施された、第 III 相、多施設共同、無作為割付、プラセボ対照、二重盲検、並行群間比較試験である。本試験では、本剤の長期投与時の安全性を併せて検討するため、第 1 期〔二重盲検比較期間、12 ヵ月間（52 週間）〕の終了後に、第 2 期〔オープン期間、6 ヵ月間（24 週間）〕及び第 3 期〔長期投与延長期間、6 ヵ月間（28 週間）〕を設けた。

本試験の主要目的は、骨折の危険性の高い日本人骨粗鬆症患者において、プラセボを対照として本剤 20 μg を 12 ヵ月間（52 週間）連日皮下投与した際の本剤の有効性を、腰椎 BMD を指標として評価することであった。

本試験の開始にあたり、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者の選択基準について、専門家の意見や参考文献に基づき十分な検討がなされ、以下の 3 基準のいずれかに該当する患者を骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者として選択した。

1. 腰椎 BMD が YAM の 80%未満であり、かつ脆弱性椎体骨折を 1 個以上有する患者
2. 腰椎 BMD が YAM の 70%未満であり、かつ年齢が 65 歳以上の患者

3. 腰椎 BMD が YAM の 65%未満であり、かつ年齢が 55 歳以上の患者

対象患者は、自己注射による治験薬投与が可能な 55 歳以上の骨折の危険性が高い日本人原発性骨粗鬆症患者であった。全被験者が、基礎治療としてカルシウム（610 mg）及びビタミン D（400 IU）を補給したうえで、本剤 20 μg 又はプラセボを、1 日 1 回自己注射により皮下投与することとした。

以下に、第 1 期（二重盲検比較期間）における試験結果の要約を示す。

GHDB 試験では 207 例の被験者が 2 投与群に割り付けられ、治験薬投与を受けた 203 例（プラセボ群 67 例、20 μg 群 136 例）を解析対象とした。203 例中 14 例は男性であり、その内訳は、プラセボ群 5 例及び 20 μg 群 9 例であった。その他の 189 例の被験者は閉経後女性であった。

有効性の主要評価項目は、ベースラインから最終観察時までの腰椎（L2-L4）BMD 変化率とした。最終観察時点における腰椎（L2-L4）BMD 平均変化率は、プラセボ群では 0.04％、20 μg 群では 9.82％であり、投与群間に統計学的に有意な差が認められた（$p<0.001$）。

本剤 20 μg は概して忍容性が良好であった。本剤 20 μg 群の 5%以上の被験者に認められ、プラセボ群より 20 μg 群において報告が多かった有害事象は、便秘、頭痛、骨関節炎、浮動性めまい、上気道の炎症及び膀胱炎であった。有害事象の重症度は、おおむね軽度から中等度であった。重篤な有害事象について、治験薬との因果関係を否定できないと判断された血圧低下及び乳癌、並びに試験手順との因果関係を否定できないと判断された腹痛を除き、本治験薬投与中に発現した重篤な有害事象のいずれも、治験薬、試験手順又はペン型注入器との因果関係はないと判断された。

臨床検査では、血清カルシウムの変化が見られたが、変化量は小さく臨床的に問題となるものではなかった。血清尿酸に増加が認められたが、血清尿酸の増加に関連して発現する可能性のある痛風、関節痛及び尿路結石の発現率の増加は認められなかった。

以上の結果から、GHDB 試験において、骨折の危険性の高い日本人原発性骨粗鬆症患者への本剤の投与は、安全かつ有効であることが示された。

なお、本剤に関する外国臨床データの日本人骨粗鬆症患者への外挿可能性について、日本人及び外国人における外因性要因、内因性要因及び薬物動態を比較した結果、本剤は民族的内因性要因の影響を受けにくいと考えられた。更に、上記 GHDB 試験をブリッジング試験、GHAC 試験をブリッジング対象試験として有効性及び安全性を比較した結果、ブリッジングの成立要件を満たしたことから、本剤投与により、外国臨床試験で認められた骨折抑制効果をはじめとする効果と同様の効果が、日本人骨粗鬆症患者においても得られると考える。

1.8.3.3 効能・効果に関連する使用上の注意の設定根拠

骨粗鬆症による骨折の危険因子については、骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編集「骨粗鬆症の予防と治療のガイドライン 2006 年版」（以下、本ガイドライン）において、年齢、性、骨密度、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド使用、骨折家族

歴、運動、転倒に関連する因子、骨代謝マーカー、体重、カルシウム摂取のうち、既存骨折、喫煙、飲酒、ステロイド使用、骨折家族歴を骨密度とは独立した危険因子としている。また、米国及び EU の添付文書においては、臨床試験の結果から、骨折の独立した危険因子は、低骨密度、加齢、既存骨折、家族歴、高骨代謝回転、低 BMI 等であるとし、これらの危険因子を有する患者に対して本剤の治療によるベネフィットが考慮されるとしている。本剤の効能・効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」としたことから骨折の危険因子を効能・効果に関連する使用上の注意に記載することとした。

また、男性患者に対しては、外国では原発性骨粗鬆症男性患者を対象とした第Ⅲ相試験（GHAJ 試験）が実施されており、また、アレンドロネートを対照薬とした第Ⅲ/Ⅳ相試験（GHBZ 試験: 参考資料）においても男性患者が組み入れられたことから、本剤の有効性及び安全性が確立していると考えられる。一方、日本国内における男性患者への投与は、GHBD 試験での 9 例のみであったことから、注意喚起を行う必要があると判断した。

以上のことから、以下の通り効能・効果に関連する使用上の注意を設定することとした。

(1) 本剤の適用にあたっては、低骨密度、既存骨折、加齢、大腿骨頸部骨折の家族歴等の骨折の危険因子を有する患者を対象とすること。
(2) 男性患者での安全性及び骨折予防効果は確立していない。

1.8.3.4 結論

以上のように、骨折の危険性の高い骨粗鬆症患者を対象とした国内外の臨床試験において、本剤の有効性及び安全性が確認されたため、効能・効果は「骨折の危険性の高い骨粗鬆症」と設定した。また、効能・効果に関する使用上の注意に本剤の適用となる骨折の危険因子の記載及び男性患者に対する注意喚起を行うこととした。

1.8.4 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.4.1 用法・用量（案）

【用法・用量】

通常、成人には1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 μg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヵ月間までとすること。

＜用法･用量に関連する使用上の注意＞

（1）本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること［「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照］。

（2） 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 18 ヵ月間を超えないこと。また、18 ヵ月間投与を繰り返さないこと。

1.8.4.2 設定根拠

1.8.4.2.1 用法・用量の設定根拠

外国における本剤の臨床推奨用量は 20 μg/日であり、外国で実施したプラセボ対照試験である GHAC 試験及び GHAJ 試験の結果に基づいて設定された。また、日本人における本剤の用量に関しては、健康成人における薬物動態の検討（GHCO 試験）及び日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とした用量反応関係試験（GHCS 試験）において検討されている。

本剤の投与期間上限については、米国及び欧州において、それぞれ GHAC 試験及び GHCA 試験の結果に基づき、24 ヵ月と設定された。国内においては、GHDB 試験の 18 ヵ月間投与成績を基に、投与期間の上限を 18 ヵ月と設定し、用法用量欄に記載することとした。

1.8.4.2.1.1 用量に関する検討

1.8.4.2.1.1.1 外国における臨床推奨用量の設定根拠

GHAC 試験において、プラセボ及び本剤 20 μg、40 μg を 1 日 1 回 19 ヵ月間（中央値）投与した際の有効性及び安全性を検討した結果、主要評価項目である新規椎体骨折において、本剤のプラセボに対する優越性が認められた。プラセボ群に対する新規椎体骨折発生の相対的なリスクの減少は、20 μg 群及び 40 μg 群でそれぞれ 65%及び 69%であり、非椎体骨折発生の相対的なリスクの減少は、20 μg 群及び 40 μg 群でそれぞれ 35%及び 40%で、20 μg 群及び 40 μg 群の骨折抑制効果は類似していた。また、外国で実施したプラセボ対照試験 2 試験（GHAC 試験、GHAJ 試験）において、本剤 20 μg 群及び 40 μg 群は共に腰椎（L1-L4）BMD を増加させ、プラセボに対する優越性が認められた。安全性については、GHAC 試験及び GHAJ 試験おいて各投与群間の有害事象の発現率は同程度であり、認められた有害事象の重症度は、概して軽度又は中等度であった。しかしながら、血清カルシウム上昇については 20 μg 群に比較して 40 μg 群において発現率が高く、血清カルシウムの上昇の程度も大きかった。また、血清カルシウムの上昇に関連する被験者の中止の割合も 20 μg 群に比較して 40 μg 群で多かった。

以上の結果より、椎体及び非椎体の骨折抑制については 20 μg 群及び 40 μg 群で類似しており、安全性に関しては 40 μg 群において高カルシウム血症の発現及び高カルシウム血症に関連する中止率が高かったことから、外国において 20 μg が臨床推奨用量として設定された。

1.8.4.2.1.1.2 臨床薬理試験及び臨床試験の薬物動態データからの日本人の臨床推奨用量の検討

日本人及び外国人の健康成人における薬物動態及び忍容性試験（GHCO 試験）において、50 歳以上の日本人女性 18 例にテリパラチド 10、20、40、60 μg を、外国人女性 15 例にテリパラチド 20、40、60 μg を単回皮下投与した結果を評価した。その結果、テリパラチドは投与後すぐに最高血清中濃度に到達した後、速やかに 1 相性に消失した。平均消失半減期は 1 時間未満であった。日本人及び外国人のいずれにおいても、テリパラチド皮下投与後の AUC 及び C_{max} は投与量の増加に従って増加した。日本人における t_{max} 及び $t_{1/2}$ は外国人とほぼ同様であった。また、日本人における AUC 及び C_{max} は外国人に比べそれぞれ約 40%、30%高値を示したが、体重補正したところ両パラメータは両民族間で類似していた。体重の違いによりテリパラチドの薬物動態に差が認められたものの、日本人と外国人との間で安全性の結果に差は認められなかった。

国内第 II 相試験（GHCS 試験）並びに外国第 III 相試験（GHAC 試験及び GHAJ 試験）において、母集団薬物動態解析によりテリパラチドの薬物動態の評価を行った。日本人患者と外国人患者で平均体重に差が認められたものの、CL/F の平均値は同様であり、分布の大半（73%）は重なっていた。V/F の平均値についても日本人と外国人で大きな違いは認められず、それぞれの分布に大きな重なりが認められた（85%）。また、日本人と外国人において安全性の結果に差は認められなかった。

日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とした試験における母集団薬物動態解析（GHCS 試験）及び日本人健康成人を対象とした試験においてノンコンパートメント解析（GHCO 試験）により、テリパラチド 20 μg を単回皮下投与したときの患者と健康成人におけるテリパラチドの薬物動態は同様であると考えられた。

以上の臨床薬理試験及び臨床試験の薬物動態データから、テリパラチドは日本人と外国人で、用量調節を必要とするような、明らかな薬物動態の差は認められず、骨粗鬆症患者と健康成人におけるテリパラチドの薬物動態は同様であった。

1.8.4.2.1.1.3 国内臨床試験データからの日本人の臨床推奨用量の検討

日本人閉経後骨粗鬆症女性患者を対象とした国内第 II 相試験である GHCS 試験において、プラセボ及び本剤 10 μg、20 μg、40 μg を 24 週間皮下投与した際の本剤の用量反応関係の評価を行った。その結果、主要評価項目である腰椎（L2-L4）BMD のベースラインから最終観察時までの平均変化率は、プラセボ群で 0.66%、10 μg 群で 5.80%、20 μg 群で 6.40%、40 μg 群で 11.47%であり、本剤群はいずれの用量もプラセボとの対比較で統計学的に有意であった。副次的評価項目として、骨代謝マーカー（血清 PINP、血清 PICP、血清 BAP 及び血清 CTX）の変化を評価した結果、本剤 20 μg 群及び 40 μg 群では

いずれの骨形成マーカー及び骨吸収マーカーにも上昇が認められたが、10 μg 群では骨形成マーカーである血清 BAP 及び骨吸収マーカーである血清 CTX の上昇は認められず、投与群間に違いが認められた。また、安全性の結果から、40 μg 群では治験薬との因果関係を否定できない有害事象及び有害事象による中止が、他の投与群に比べて多く認められた。以上の結果から、腰椎 BMD の増加及び骨形成マーカーの十分な上昇が認められており、かつ安全性上の問題が少ない 20 μg を日本人骨粗鬆症患者における臨床推奨用量とすることが妥当と判断された。

その後に実施した国内第 III 相試験（GHDB 試験）の第 1 期において、本剤 20 μg を 12 ヵ月間皮下投与した際の本剤の有効性及び安全性の評価を行った。その結果、主要評価項目である腰椎（L2-L4）BMD の変化率について、本剤 20 μg のプラセボに対する優越性が認められ、日本人骨粗鬆症患者に対する有効性が確認された。また、安全性に関しても本剤 20 μg を 12 ヵ月間投与した時の忍容性は良好であった。

以上の結果、有効性及び安全性の観点から、1 日 1 回テリパラチドとして 20 μg を皮下に注射するとする用法・用量は適切であることが確認された。

1.8.4.2.2 長期安全性

本剤の長期安全性に関しては、外国 GHAC 試験において、本剤 20 μg 又は 40 μg を長期間（中央値 19 ヵ月）投与した際の忍容性が確認されている。安全性の評価指標である有害事象、臨床検査値、バイタルサインにおいても、長期投与による重大な安全性上の懸念は認められていない。GHAC 試験に組み入れられた被験者 1,637 人中、有害事象を 1 件以上発現した被験者は 1,396 例（85.3%）であり、その内訳はプラセボ群 473 例（86.9%）、本剤 20 μg 投与群 447 例（82.6%）及び 40 μg 投与群 476 例（86.2%）であり、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった。20 μg 群で 5%以上に発現し、40 μg 群で最も発現率の高かった事象は、関節痛、四肢痛、悪心、頭痛及びインフルエンザであった。本試験で認められた有害事象の重症度は、概して軽度又は中等度であった。更に、この試験中に骨肉腫の症例は報告されなかった。

日本人を対象とした国内第 III 相試験（GHDB 試験）の第 1 期において、本剤 20 μg を 12 ヵ月間投与した際の安全性の結果から、有害事象を 1 件以上発現した被験者は、プラセボ群で 67 例中 59 例（88.1%）、20 μg 群で 136 例中 116 例（85.3%）であった。本剤群の 5%以上の被験者に認められ、プラセボ群より本剤群において多く認められた有害事象は、便秘、頭痛、骨関節炎、浮動性めまい、上気道の炎症及び膀胱炎であった。

GHDB 試験と GHAC 試験の安全性データを比較したところ、各投与群における 1 件以上の有害事象の発現率はほぼ同程度であり、それぞれの試験において投与群間における統計学的に有意な差は認められず、本剤の忍容性は良好であった。更に、GHDB 試験において認められた有害事象の発現状況は、外国臨床試験の結果と類似しており、有害事象の多くは軽度又は中等度であった。GHDB 試験において、日本人骨粗鬆症患者における本剤の 12 ヵ月間投与に伴う有害事象の発現増加や特定の有害事象の発現も認められなかった。

また、第 2 期において、本剤 20 μg を 18 ヵ月間投与した際の安全性の結果から、有害事象を 1 件以上発現した被験者は、136 例中 123 例（90.4%）であった。テリパラチド 20 μg を 18 ヵ月間投与した後に 5%以上の被験者に認められた有害事象は鼻咽頭炎、背部痛、便秘、転倒・転落、挫傷、浮動性めまい、頭痛、骨関節炎、上気道の炎症、関節痛、季節性アレルギー、膀胱炎、下痢、接触性皮膚炎及び不眠症であった。投与 18 ヵ月間の治験薬との因果関係を否定できない有害事象の発現率について、投与群間に統計学的に有意な差は認められなかった（p=0.834）。

GHDB 試験において、日本人骨粗鬆症患者における本剤の 18 ヵ月間の投与期間に治験薬との因果関係を否定できない有害事象を発現した被験者の割合は概して低く、発現した被験者の割合が 3.0%以上のものは認められなかった。

1.8.4.2.3 投与期間の上限

外国において、本剤の投与期間には上限が設定されている。投与期間の上限は臨床試験における本剤投与期間に基づき設定されており、米国及び欧州では 24 ヵ月を超えて本剤を投与することを推奨していない。

テリパラチドのラットがん原性試験において認められた骨肉腫について、サルにおける長期投与試験において骨肉腫は認められなかったこと、本剤投与の臨床試験及び中止した臨床試験の追跡調査においても本剤投与に起因すると思われる骨肉腫が認められなかったことから、ラットで発生した骨肉腫がヒトにおいても発症する可能性は低いと考えられた。しかしながら、ヒトにおける骨肉腫の発症の可能性については不明であるため、本剤の投与期間の上限を、それまでに実施した臨床試験の投与期間を基に設定した。すなわち、米国における本剤の投与期間上限は、GHAC 試験の最大投与期間を考慮し 24 ヵ月間とされ、また欧州では、GHAC 試験で投与期間の中央値を考慮し 18 ヵ月と設定された。欧州においては、その後に実施された臨床試験成績を基に投与期間上限の延長を申請し、2009 年 2 月に 24 ヵ月への延長が承認された。

日本においては、国内第 III 相試験（GHDB 試験）の 12 ヵ月時点の二重盲検比較期間のデータを取りまとめて承認申請を行った。GHDB 試験での日本人における 18 ヵ月間のデータより安全性が確認されることを前提に、投与期間の上限を 18 ヵ月と設定した。その後、18 ヵ月時点のデータを提出した。なお、GHDB 試験実施中、日本人骨粗鬆症患者における本剤 24 ヵ月間投与の使用経験を得るため、進行中の GHDB 試験における治験薬投与期間を 24 ヵ月に変更し、2009 年 9 月に終了した（20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日治験計画変更届書提出）。

以上のことから、本剤の投与期間は、本剤の有効性・安全性に重大な影響を及ぼす事項であると考えられるため、国内における本剤の投与期間の上限を 18 ヵ月と設定し、用法・用量の一部として規定することが適切と判断した。

1.8.4.2.4 用法・用量に関連する使用上の注意設定根拠

本剤の投与期間の上限については、日本国内においては、18 ヵ月を超えて投与した時の安全性は確立しておらず、また、本剤の投与を一時中断したのち再投与する場合においても合計の投与期間が 18 ヵ月を超えるべきではないと判断し、用法・用量に関連する使用上の注意において以下の注意喚起を行うこととした。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

(1) 本剤を投与期間の上限を超えて投与したときの安全性は確立していないので、本剤の適用にあたっては、投与期間の上限を守ること［「その他の注意」及び「臨床成績」の項参照］。

(2) 本剤の投与を一時中断したのちに再投与する場合であっても、投与期間の合計が 18 ヵ月間を超えないこと。また、18 ヵ月間投与を繰り返さないこと。

1.8.5 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）は、本剤の国内及び外国の臨床試験成績及び企業中核データシート〔Core Data Sheet （CDS）〕を参考にして設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1.高カルシウム血症の患者［高カルシウム血症を悪化させるおそれがある。「重要な基本的注意」の項参照］ 2.次に掲げる骨肉腫発生のリスクが高いと考えられる患者［「その他の注意」の項参照］ (1)原発性の悪性骨腫瘍もしくは転移性骨腫瘍のある患者 (2)骨粗鬆症以外の代謝性骨疾患の患者（副甲状腺機能亢進症及び骨ページェット病等） (3)原因不明のアルカリフォスファターゼ高値を示す患者 (4)小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者［「小児等への投与」の項参照］ (5)過去に骨への影響が考えられる放射線治療を受けた患者 3.妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦［「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照］ 4.本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者	禁忌 1. 本剤の薬理作用から、一過性の血清カルシウム値上昇がみられることが知られているため、原疾患として高カルシウム血症を発症している患者は禁忌とした。 2. 本剤のラットがん原性試験において骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の所見が認められた。その後、サルにおける長期投与試験において骨肉腫は認められなかったこと、本剤投与の臨床試験及び中止した臨床試験の追跡調査においても本剤投与に起因すると思われる骨肉腫が認められなかったことから、ラットで発生した骨肉腫がヒトにおいても発症する可能性は低いと考えられた。しかしながら、ヒトにおける骨肉腫の発症に関しては不明であるため、骨肉腫発症のリスクが高いと考えられる患者については、本剤を投与することは禁忌と設定した。 3. ウサギの器官形成期投与試験で異常所見が認められたため、設定した。 4. CDS に基づき設定した。
【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） (1)腎障害のある患者[外国の臨床薬理試験において、重度の腎障害患者では血中からのテリパラチドの消失に遅延が認められている。「薬物動態」の項参照］ (2)重度の肝障害のある患者[本剤の重度の肝障害患者における使用経験が少なく安全性は確立していない。] (3)尿路結石のある患者及びその既往歴のある患者［本剤の投与により、症状を悪化させるおそれがある。］	1. 慎重投与 (1) 軽度及び中等度の腎障害患者では、腎機能が正常な被験者と比べて薬物動態パラメータは同様であったが、重度の腎障害患者では、本剤の消失遅延が認められたため、慎重投与とした。 (2) 肝障害について制限をしていない外国市販後の自発報告例には重度の肝機能障害患者も含まれているが、これらの報告された症例の有害事象に関して特定の傾向は認めておらず、新たな安全性に関する問題点は認められていない。しかし、重度の肝機能障害患者を対象とした臨床試験を実施していないことから慎重投与とすることとした。 (3)臨床試験において、血清尿酸の増加が認められた。これに起因する臨床症状の増加は認められなかったが、尿路結石のある患者での本剤使用経験はないため、慎重投与とした。
2. 重要な基本的注意 (1) 本剤の薬理作用により、投与後約 4 から 6 時間を最大として一過性の血清カルシウム値上昇がみられる。また、血清カルシウム値は投与後 16 時間でほぼ基準値まで下降することが知られているため、本剤投与患者における血清カルシウム値を測定評価する場合は、本剤投与後 16 時間以降の測定値を評価基準とすること。本剤の	2. 重要な基本的注意 (1)血清カルシウム値上昇が認められた場合の対応について設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>投与にあたっては、患者に十分な説明を行い、特に、嘔気･嘔吐、便秘、嗜眠及び筋力低下等の持続性の血清カルシウム値上昇が疑われる症状が認められた場合は、速やかに診察を受けるように指導すること。持続性高カルシウム血症の診断は、血清カルシウム値と測定時点を考慮し、持続性高カルシウム血症と判断された場合は、本剤の投与を中止すること。
(2) 副甲状腺ホルモンは血管平滑筋の拡張作用や心筋への陽性変時・陽性変力作用を示すことが報告されている。心疾患のある患者には、患者の状態を観察し、病態の悪化がないか注意しながら本剤を投与すること。
(3) 腎障害のある患者においては、定期的に腎機能検査を行うこと。
(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での安全性及び有効性は確立していない。
(5) 起立性低血圧、めまいがあらわれることがあるので、高所での作業、自動車の運転等危険を伴う作業に従事する場合には注意させること。</td><td>(2)骨粗鬆症の治療薬ではないが、副甲状腺機能診断薬である『テリパラチド酢酸塩静注用 100「旭化成」』の添付文書での注意喚起を参考とし設定した。
(3) 軽度及び中等度の腎障害患者では、腎機能が正常な被験者と比べて薬物動態パラメータは同様であったが、重度の腎障害患者では、本剤の消失遅延が認められたことから、投与にあたっては、定期的に検査を行うこととして設定した。
(4) 閉経前の骨粗鬆症患者での使用経験は少ないため、設定した。
(5) 臨床試験で、起立性低血圧及びめまいが認められたため、設定した。</td></tr>
<tr><td>3.相互作用
併用注意（併用に注意すること）
<table><tr><th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr><tr><td>活性型ビタミン D 製剤
アルファカルシドール
カルシトリオール
マキサカルシトール
ファレカルシトリオール</td><td>血清カルシウム値が上昇するおそれがあるため、併用は避けることが望ましい。</td><td>相加作用による。</td></tr><tr><td>ジギタリス製剤
ジゴキシン等</td><td>高カルシウム血症に伴う不整脈があらわれることがある。</td><td>血清カルシウム値が上昇すると、ジギタリスの作用が増強される。</td></tr></table></td><td>3.相互作用

活性型ビタミン D 製剤
活性型ビタミン D 製剤には、血清カルシウム値を上昇させることが報告されているため、併用投与による相加作用が懸念されるため設定した。

ジギタリス製剤
本剤の薬理作用により一過性のカルシウム値上昇がみられ、ジギタリス製剤の作用が増強される可能性が考えられるため、米国および欧州の添付文書を基に設定した。</td></tr>
<tr><td>4. 副作用
国内のプラセボを対照とした臨床試験において、本剤 10 ～ 40 μg/日を投与した安全性評価対象 252 例中 48 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。主な副作用は、血中尿酸上昇 8 例（3.2%）、頭痛 7 例（2.8%）、悪心 7 例（2.8%）、ALP 上昇 4 例（1.6%）、筋痙縮 3 例（1.2%）、高尿酸血症 3 例（1.2%）、食欲不振 3 例（1.2%）であった。なお、プラセボを投与した 105 例中 11 例（10.5%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

(1)その他の副作用
次のような副作用が認められた場合には、必要に応じ、投与中止等の適切な処置を行うこと。
<table><tr><th>副作用分類</th><th>1~5%未満</th><th>1%未満</th><th>頻度不明(注)</th></tr></table></td><td>4. 副作用

国内臨床試験（GHCS 及び GHDB 試験）及び海外の自発報告の成績に基づき設定した。</td></tr>
</table>

使用上の注意（案）	設定根拠
<table><tr><td>**消化器**</td><td>悪心、食欲不振</td><td>上腹部痛、腹部不快感、嘔吐、胃炎、口渇</td><td></td></tr><tr><td>**精神神経系**</td><td>頭痛</td><td>浮動性めまい、体位性めまい、傾眠、神経過敏</td><td></td></tr><tr><td>**筋・骨格系**</td><td>筋痙縮</td><td>関節痛、関節炎、筋肉痛、四肢痛</td><td></td></tr><tr><td>**内分泌・代謝系**</td><td>血中尿酸上昇、高尿酸血症、ALP上昇</td><td>血中カリウム上昇</td><td>高カルシウム血症</td></tr><tr><td>**循環器**</td><td></td><td>血圧低下、心電図ST部分下降、心電図T波振幅減少、動悸</td><td></td></tr><tr><td>**皮膚**</td><td></td><td>発疹</td><td>全身性蕁麻疹</td></tr><tr><td>**腎臓**</td><td></td><td>腎結石症、頻尿、血中尿素上昇、血中クレアチニン上昇</td><td></td></tr><tr><td>**呼吸器**</td><td></td><td>呼吸困難</td><td></td></tr><tr><td>**眼**</td><td></td><td>結膜出血</td><td></td></tr><tr><td>**肝臓**</td><td>肝機能異常 (AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、γ-GTP上昇)</td><td></td><td></td></tr><tr><td>**血液**</td><td></td><td>白血球数増加</td><td></td></tr><tr><td>**その他**</td><td></td><td>ほてり、倦怠感、脱力感、熱感</td><td>口腔粘膜浮腫、顔面浮腫、胸痛</td></tr></table>注) 海外の自発報告等において認められている。	
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下していることが多いため、患者の状態を観察し、十分に注意しながら本剤を投与すること。	5. 高齢者への投与 臨床試験成績では、高齢者への投与において臨床的に問題は認めておらず、非高齢者との比較においても副作用の発現率にその程度の差は見られていないが、高齢者に対する一般的注意として記載した。
6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1)妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。妊娠する可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。また、本剤投与期間中は有効な避妊を行うよう指導すること。妊娠が認められた場合には、本剤の投与を中止すること。［ウサギでは妊娠によって毒性が強く発現するとともに胎児毒性（胚死亡）がみられ、マウスでは胎児の骨格変異又は異常のわずかな増加、ラットでは出生児の体重増加抑制及び自発運動量の低下が認められている。］ (2)授乳中の婦人には投与しないことが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を中止させること。［本剤がヒト乳汁中へ移行するかどうかは不明である。］	6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) ウサギ、マウスおよびラットへの投与試験で有害作用が認められている。また妊婦においてPTHの上昇が持続すると高カルシウム血症が生じ、流産や胎児死亡、胎児発育遅延などが生じることが報告されていることから設定した。 (2) 本剤が乳汁中に移行するかどうか不明であるため、設定した。
7. 小児等への投与 小児等及び若年者で骨端線が閉じていない患者には投与しないこと。［使用経験がない。これらの患者では、一般に骨肉腫発生のリスクが高いと考えられている。］	7.小児等への投与 小児等及び若年者に対する安全性は確立されていないことから設定した。
8. 過量投与 (1)徴候、症状：過量投与により、遅延型の高カルシウ	8.過量投与 (1) 過量投与により本剤の特徴的な有害

使用上の注意（案）	設定根拠
ム血症、起立性低血圧、悪心、嘔吐、めまい、頭痛、脱力/嗜眠及び低血圧が起こる可能性がある。 (2)処置：特異的解毒剤は知られていない。血清カルシウム値の測定、輸液等の適切な処置を行う。	事象が強く発現する可能性があるため、CDS を基に設定した。 (2)CDS を基に記載した。
9. 適用上の注意 **キット**： (1)保存時 使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 (2)皮下注射時 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。 (3)使用日数 本剤は 28 日用である。使用開始日より 28 日を超えて使用しないこと。 (4)その他 1)本剤の使用にあたっては、必ず添付の取扱説明書を読むこと。 2)本剤は JIS T 3226-2 に準拠した A 型専用注射針を用いて使用すること。［本剤は A 型専用注射針との適合性の確認を BD マイクロファインプラス及びナノパスニードルで行っている。］ 3)本剤と A 型専用注射針との装着時に液漏れ等の不具合が認められた場合には、新しい注射針に取り替える等の処置方法を患者に十分指導すること。 4)1 本を複数の患者に使用しないこと。 **カートリッジ**： (1)保存時 使用後は速やかに冷蔵庫に入れ、凍結を避け、2～8℃で遮光保存すること。 (2)皮下注射時 本剤は皮下注射のみに使用し、注射部位を腹部及び大腿部とし、広範に順序よく移動して注射すること。 (3)使用日数 本剤は 14 日用である。 (4)その他 1)本剤の使用にあたっては、必ず専用の医薬品ペン型注入器の取扱説明書を読むこと。 2)専用の医薬品ペン型注入器を用いて使用すること。他の注入器を用いて使用してはならない。また、空になったカートリッジを再使用したり、他剤の投与に使用しないこと。 3)1 本を複数の患者に使用しないこと。 4)本剤は、使用期間中（14 日間）は安定である。	9.適用上の注意 **キット**： (1)保存時 遮光、2～8℃で保存する必要があり、冷蔵庫で保存することが適切であるため設定した。 (2)皮下注射時 臨床試験で、腹部あるいは大腿部に皮下注射したときに C_{max} にはわずかの差、AUC には差が認められなかったことから、設定した。 (3)使用日数 本剤は 28 日処方用の製剤であり、本剤の使用開始後の安定性は 28 日間であることから設定した。 (4)その他 皮下注射用キット製剤の一般的な注意事項を記載した。 **カートリッジ**： (1)保存時 遮光、2～8℃で保存する必要があり、冷蔵庫で保存することが適切であるため設定した。 (2)皮下注射時 臨床試験で、腹部あるいは大腿部に皮下注射したときに C_{max} にはわずかの差、AUC には差が認められなかったことから、設定した。 (3)使用日数 本剤は 14 日間で使い切る製剤であるため記載した。 (4)その他 1)～3) 皮下注射用カートリッジ製剤の一般的な注意事項を記載した。 4)本剤は 14 日用であることから、設定した。
10. その他の注意 雌雄のラットに皮下投与したがん原性試験において、テリパラチド（遺伝子組換え）の投与量及び投与期間に依存して骨肉腫を含む骨腫瘍性病変の発生頻度が増加した。この作用は、ヒトに本剤 20 μg を投与した場合の 2.4～48 倍にあたる全身曝露量（AUC）において認められた。	10. その他の注意 禁忌を設定するに至ったがん原性試験の結果を記載した。

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.9　一般的名称に係る文書

日本イーライリリー株式会社

目次

1.9　一般的名称に係る文書 1
1.9.1　JAN 1
1.9.2　INN 1

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 JAN

医薬品名称専門協議で以下のように決定され、平成 20 年 9 月 5 日付薬食審査発第 0905002 号により通知された。

JAN：

（日本名） テリパラチド（遺伝子組換え）

（英名） Teriparatide (Genetical Recombination)

化学名又は本質：

（日本名） テリパラチドは、ヒト副甲状腺ホルモンの 1～34 番目のアミノ酸に相当する遺伝子組換えペプチドである。テリパラチドは 34 個のアミノ酸残基からなる。

（英名） Teriparatide is a recombinant peptide corresponding to human parathyroid hormone at positions 1-34. Teriparatide consists of 34 amino acid residues.

1.9.2 INN

INN：teriparatide

（r-INN List 24, Supplement to WHO Chronicle. 1984, Vol. 38(6)）

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.10　毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

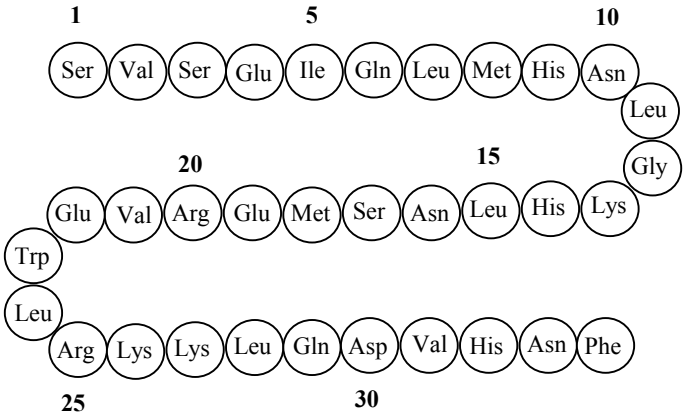
日本イーライリリー株式会社

目次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ 1

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

表 1.10-1 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

<table>
<tr><td>化学名・別名</td><td>テリパラチド（遺伝子組換え）及びその製剤</td></tr>
<tr><td>構造式</td><td> 
</td></tr>
<tr><td>効能・効果</td><td>骨折の危険性の高い骨粗鬆症</td></tr>
<tr><td>用法・用量</td><td>通常、成人には 1 日 1 回テリパラチド（遺伝子組換え）として 20 μg を皮下に注射する。なお、本剤の投与は 18 ヵ月間までとすること。</td></tr>
<tr><td>劇薬等の指定</td><td></td></tr>
<tr><td>市販名及び有効成分・分量</td><td>原体： テリパラチド（遺伝子組換え）
製剤： フォルテオ皮下注キット 600 μg（1 筒中 600 μg 含有）
フォルテオ皮下注カート 600 μg（1 筒中 600 μg 含有）</td></tr>
<tr><td>毒性</td><td>
<table>
<tr><td>急性</td><td></td><td colspan="2">概略の致死量（μg/kg）</td></tr>
<tr><td></td><td></td><td>皮下</td><td>静脈内</td></tr>
<tr><td></td><td>ラット♂♀</td><td>>1000</td><td>>300</td></tr>
</table>
<table>
<tr><td></td><td>動物種</td><td>投与期間</td><td>投与経路</td><td>投与量(μg/kg/日)</td><td>無毒性量(μg/kg/日)</td><td>主な所見</td></tr>
<tr><td>亜急性</td><td>ラット</td><td>6 週</td><td>皮下</td><td>0、10、30、100、300</td><td>♂10 未満
♀10</td><td>体重増加(雌)、骨形成亢進、骨髄腔縮小、血清ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ活性上昇、血中ｲｵﾝ化ｶﾙｼｳﾑ上昇、ｶﾙｼｳﾑ尿中排泄量増加、耳介及び四肢の発赤、赤血球及び白血球関連検査値の減少、脾臓重量増加、脾臓髄外造血亢進、血清ｺﾚｽﾃﾛｰﾙ及び中性脂肪上昇、血清ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ増加、精巣の変性性変化、精巣及び前立腺重量減少</td></tr>
<tr><td></td><td>カニクイザル</td><td>3 ヵ月</td><td>皮下</td><td>0、2、10、20、40</td><td>♂10
♀2</td><td>骨形成亢進、血中ｲｵﾝ化ｶﾙｼｳﾑ上昇、腎重量増加、腎の病理組織学的変化（髄質間質拡張、尿細管/集合管の拡張、上皮再生あるいは変性性変化、髄質の石灰沈着）</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td>毒性（続き）</td><td>
<table>
<tr><td>慢性</td><td>ラット</td><td>6ヵ月</td><td>皮下</td><td>0、10、30、100</td><td>♂♀10</td><td>体重増加抑制(雄)、体重増加(雌)、大腿骨長増加(雌)、骨形成亢進、骨髄腔縮小、血清ｱﾙｶﾘﾎｽﾌｧﾀｰｾﾞ活性上昇、血中ｲｵﾝ化ｶﾙｼｳﾑ上昇、ｶﾙｼｳﾑ尿中排泄量増加、赤血球及び白血球関連検査値の減少、脾臓重量増加、脾臓及び肝臓の髄外造血亢進、血清ｸﾞﾛﾌﾞﾘﾝ増加、血清ｱﾙﾌﾞﾐﾝ減少、下垂体重量減少、腎臓多巣性石灰化</td></tr>
<tr><td></td><td>カニクイザル</td><td>1年</td><td>皮下</td><td>0、0.5、2、10</td><td>♂♀2</td><td>骨形成亢進、血中ｲｵﾝ化ｶﾙｼｳﾑ上昇、腎重量増加、腎の病理組織学的変化（臓髄質間質拡張、尿細管の拡張、炎症性細胞浸潤、石灰沈着）</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>副作用</td><td>本剤 10～40 μg/日を投与した安全性評価対象 252 例中 48 例（19.0%）に副作用（臨床検査値異常を含む）が認められた。

副作用発現率　　48／252 例＝19.0%

副作用の種類（臨床検査値異常を含む）　例数
血中尿酸増加　8
頭痛　7
悪心　7
血中アルカリホスファターゼ増加　4
筋痙縮　3
高尿酸血症　3
等</td></tr>
<tr><td>会社</td><td>日本イーライリリー（株）　製剤：輸入</td></tr>
</table>

フォルテオ皮下注キット 600 μg
フォルテオ皮下注カート 600 μg

1.12　添付資料一覧

日本イーライリリー株式会社

1.12 添付資料一覧

第3部（モジュール3）：品質に関する文書
3.1 第3部（モジュール3）目次

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.1	第3部（モジュール3）目次	―	―	―	―	―	―

3.2 データ又は報告書
3.2.S 原薬

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.S.1	General Information	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.2	Manufacture	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.3	Characterisation	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.4	Control of Drug Substance	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.5	Reference Standards or Materials	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.6	Container Closure System	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.S.7	Stability	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.P 製剤

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.P.1	Description and Composition of the Drug Product	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.2	Pharmaceutical Development	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.3	Manufacture	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.4	Control of Excipients	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.5	Control of Drug Product	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.P.6	Reference Standards or Materials	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.7	Container Closure System	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
3.2.P.8	Stability	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.A その他

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.A	Appendices	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.2.R 各極の要求資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
3.2.R	Regional Information	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

3.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
3.3.1	Tetracycline resistance determined by pBR322 is mediated by one polypeptide.	Backman K 他	—	—	—	Gene. 1983; 26:197-203.	参考文献
3.3.2	NMR solution structure of human parathyroid hormone (1-34).	Barden JA 他	—	—	—	Biochemistry. 1993;32:7126-7132.	参考文献
3.3.3	Construction and characterization of new cloning vehicles II. A multipurpose cloning system.	Bolivar F 他	—	—	—	Gene. 1977; 2:95-113.	参考文献
3.3.4	Precise location of two promotors for the β-lactamase gene of pBR322.	Brosius J 他	—	—	—	J Biol Chem. 1982;257:9205-9210.	参考文献
3.3.5	The effect of parathyroid hormone on the concentration of adenosine 3',5'-monophosphate in skeletal tissue in vitro.	Chase LR 他	—	—	—	J Biol Chem. 1970;245(7):1520-1526.	参考文献
3.3.6	The bioactive conformation of human parathyroid hormone. Structural evidence for the extended helix postulate.	Condon SM 他	—	—	—	J Am Chem Soc. 2000;122:3007-3014.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
3.3.7	Differential effects of parathyroid hormone and its analogues on cytosolic calcium ion and cAMP levels in cultured rat osteoblast-like cells.	Donahue HJ 他	—	—	—	J Biol Chem. 1988;263(27):13522-13527.	参考文献
3.3.8	Calculation of protein extinction coefficients from amino acid sequence data.	Gill SC 他	—	—	—	Analytical Biochem. 1989;182:319-326.	参考文献
3.3.9	Analysis of the requirements for parathyroid hormone action in renal membranes with the use of inhibiting analogues.	Goltzmann D 他	—	—	—	J Biol Chem. 1975;250(8):3199-3203.	参考文献
3.3.10	New method for generating deletions and gene replacements in Escherichia coli.	Hamilton CM 他	—	—	—	J. Bacteriol. 1989; 171: 4617-4622.	参考文献
3.3.11	Action of bPTH and bPTH fragments on embryonic bone in vitro: dissociation of the cyclic AMP and bone resorbing response.	Herrmann-Erlee MPM 他	—	—	—	Calcif Tissue Int. 1983;35:70-77.	参考文献
3.3.12	Restriction site bank vectors, II. DNA sequence analysis of plasmid pJRD158.	Heusterspreute M 他	—	—	—	DNA. 1984; 3:259-268.	参考文献
3.3.13	Collapse of parallel folding channels in dihydrofolate reductase from Escherichia coli by site-directed mutagenesis.	Iwakura M 他	—	—	—	Biochemistry. 1993;32: 13566 - 13574.	参考文献
3.3.14	Crystal structure of human parathyroid hormone 1-34 at 0.9 Å resolution.	Jin L 他	—	—	—	J Biol Chem. 2000;275(35):27238-27244.	参考文献
3.3.15	Secondary structure of proteins through circular dichroism spectroscopy.	Johnson WC	—	—	—	Ann Rev Biophys Biophys Chem. 1988;17:145-166.	参考文献
3.3.16	Further definition of the Protein Kinase C activation domain of the parathyroid hormone.	Jouishomme H 他	—	—	—	J Bone and Mineral Res. 1994;9(6):9	参考文献
3.3.17	Investigation of the solution structure of the human parathyroid hormone fragment (1-34) by 1H NMR spectroscopy, distance geometry, and molecular dynamics calculations.	Klaus W 他	—	—	—	Biochemistry. 1991;30(28):6936-6942.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
3.3.18	Nuclear magnetic resonance chemical shift: comparison of estimated secondary structures in peptides by nuclear magnetic resonance and circular dichroism.	Lee MS 他	—	—	—	Protein Engng. 1996;9(1):15-25.	参考文献
3.3.19	Structure of human parathyroid hormone 1-37 in solution.	Marx UC 他	—	—	—	J Biol Chem. 1995;270(25):15194-15202.	参考文献
3.3.20	Structure-activity relation of NH2-terminal human parathyroid hormone fragments.	Marx UC 他	—	—	—	J Biol Chem. 1998;273(8):4308-4316.	参考文献
3.3.21	Structural elements of human parathyroid hormone and their possible relation to biological activities.	Neugebauer W 他	—	—	—	Biochemistry. 1992;31:2056-2063.	参考文献
3.3.22	Solution structure and adenylyl cyclase stimulating activities of C-terminal truncated human parathyroid hormone analogues.	Neugebauer W 他	—	—	—	Biochemistry. 1995;34(27):8835-8842.	参考文献
3.3.23	Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode.	Otwinowski Z 他	—	—	—	Methods Enzymol. 1997;276:307-326.	参考文献
3.3.24	Revised sequence of the tetracycline-resistance gene of pBR322.	Peden KWC	—	—	—	Gene. 1983;22:277-280.	参考文献
3.3.25	Addressing the tertiary structure of human parathyroid hormone-(1-34).	Pellegrini M 他	—	—	—	J Biol Chem. 1998;273(17):10420-10427.	参考文献
3.3.26	A constrained regularization method for inverting data represented by linear algebraic or integral equations.	Provencher SW	—	—	—	Comp Phys Commun. 1982a;27:213-227.	参考文献
3.3.27	A general purpose constrained regularization program for inverting noisy linear algebraic and integral equations.	Provencher SW	—	—	—	Comp Phys Commun. 1982b;27:229-242.	参考文献
3.3.28	Estimation of globular protein secondary structure from circular dichroism.	Provencher SW 他	—	—	—	Biochemistry. 1981;20(1):33-37.	参考文献
3.3.29	SHELXL: high-resolution refinement.	Sheldrick GM 他	—	—	—	Methods Enzymol. 1997;277:319-343.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
3.3.30	Development of a simple, precise, nonradioactive in vitro cellular bioassay for hPTH 1-34 and comparison to the chick hypercalcemic bioassay.	Sistare FD 他	－	－	－	Pharm Forum. 1996;22(6): 3293-3304.	参考文献
3.3.31	Structure of human parathyroid hormone(1-34) in the presence of solvents and micelles.	Stricklan d LA 他	－	－	－	Biochemistr y. 1993;32:605 0-6057.	参考文献
3.3.32	Complete nucleotide sequence of the Escherichia coli plasmid pBR322.	Sutcliffe JG	－	－	－	Cold Spring Harbor Symposium Quantitative Biology. 1979;43:77- 90.	参考文献
3.3.33	Automated MAD and MIR structure solution.	Terwillig er TC 他	－	－	－	Acta. Crystallogr. 1999;D55, 849-861.	参考文献
3.3.34	Bovine Parathyroid Hormone: Minimum chain length of synthetic peptide required for biological activity.	Tregear GW 他	－	－	－	Endocrinolo gy. 1973;93:134 9-1353.	参考文献
3.3.35	A new revision of the sequence of plasmid pBR322.	Watson N	－	－	－	Gene. 1988;70:399 -403.	参考文献
3.3.36	Conformation of parathyroid hormone: time-resolved fluorescence studies.	Willis KJ 他	－	－	－	Biochemistr y. 1992;31(37) :8924-8931.	参考文献

第4部（モジュール4）：非臨床試験報告書

4.1 第4部（モジュール4）目次

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.1	第4部（モジュール4）目次	－	－	－	－	－	－

4.2 試験報告書

4.2.1 薬理試験

4.2.1.1 効力を裏付ける試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.1.1	Nonclinical Pharmacology Report CG3-02: The Frequency of Daily Injections Determines Induction of an Anabolic Response in Bone by Human Synthetic and Biosynthetic (LY333334) Parathyroid Hormone Fragment, hPTH 1-34, in Young Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.2	Nonclincal Pharmacology Report R43-01: Pharmacokinetic Profile of Human Parathyorid Hormone (1-34) (LY333334) and Serum Chemistry in Rats After Anabolic or Catabolic Injection Protocols	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.3	Nonclinical Pharmacology Report R00796/R04296: A Study in Intact Male and Ovariectomized Female Fischer 344 Rats Given Recombinant Human Parathyroid Hormone, rhPTH 1-34 (LY333334), for 1 Year to Assess Effects on Bone	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.4	Nonclinical Pharmacology Report BN5-01 : Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-34) Effects on Bone Mass, Architecture, and Quality in Aged Ovariectomized Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.1.5	Nonclinical Pharmacology Report X-95-11: A Study in Ovariectomized Adult Cynomolgus Monkeys (M. fascicularis) Given LY333334 Once Daily by Subcutaneous Injections for 18 Months or for 12 Months Followed by 6 Months of Observation to Assess Effects on Bone	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.6	Covance 1691-003: Long-Term Study in Ovariectomized Female Cynomolgus Monkeys Treated Subcutaneously with LY333334 for 18 Months Followed by a 3-Year Observation Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Covance Laboratories GmbH	国外	社内報	評価資料
4.2.1.1.7	Nonclinical Pharmacology Report W53-23: Sequential Studies With Human Parathyroid Hormone (1-34) and Raloxifene or Ethynyl Estradiol in Ovariectomized Rats With Established Osteopenia	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.2.1.3 安全性薬理試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.3.1	genpharm01 : The Acute Cardiovascular Effects of LY333334 [PTH (1-34)] Administered Subcutaneously to Conscious Male Sprague Dawley Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.2	genpharm02: An Acute Cardiovascular Toxicity Study With LY333334 Administered Subcutaneously in Conscious Instrumented Female Beagle Dogs	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.3	tox11: A Toxicity Study of LY333334 Administered Subcutaneously to Cynomolgus Monkeys for 3 Months	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.1.3.4	tox22： A Chronic Toxicity Study of LY333334 Administered Subcutaneously to Cynomolgus Monkey for 1 Year	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.1.3.5	genpharm03： The Acute Behavioral Profile of LY333334 Following Subcutaneous Administration in Male CD-1 Mice	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2 薬物動態試験

4.2.2.1 分析法及びバリデーション報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.1.1	ADME Report 1： Quantification of LY333334, PTH(1-34) in Rat Serum by Immunoradiometric Assay	[redacted]	（19[redacted]年[redacted]月）	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2.2 吸収

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.2.1	ADME Report 3： Serum Pharmacokinetics of LY333334 in Male and Female F344 Rats Following Single Subcutaneous Administrations of 100, 300 or 1000 µg/kg (Study R09495)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.2	ADME Report 2： Serum Pharmacokinetics of LY333334 in Male and Female F344 Rats Following a Single Intravenous Administration of 300 µg/kg (Study R07795)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.3	ADME Report 24： Serum Pharmacokinetics of LY333334 in Male and Female Fischer 344 Rats Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose of 10 µg/kg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.4	ADME Report 25： Serum Pharmacokinetics of LY333334 in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following a Single Intravenous or Subcutaneous Dose of 10 µg/kg	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.2.5	ADME Report 27: A Serum Pharmacokinetic Study in Rhesus Monkeys Given a Single Intravenous or Subcutaneous Dose of LY333334	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.6	ADME Report 4: Serum Pharmacokinetics of LY333334 in Male and Female F344 Rats Following Daily Subcutaneous Doses of 10, 30, 100, or 300 mg/kg for 43 days (Study R12995)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.7	ADME Report 7: Serum Pharmacokinetics of LY333334 in Male and Female F344 Rats Following Daily Subcutaneous Doses of 0, 10, 30, or 100 mg/kg of LY333334 for Approximately 140 Days (Studies R04396 and R01196)	[redacted]	(19[redacted]年[redacted]月)	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.8	ADME Report 9: Serum Concentrations of Immunoreactive LY333334 in Male and Female Cynomolgus Monkeys Following Daily Subcutaneous Administrations of 0, 2, 10, 20 or 40 µg/kg for Approximately 3 Months (Study B96-020)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.9	ADME Report 14: Serum Pharmacokinetics of LY333334 in Cynomolgus Monkeys Following a Daily Subcutaneous Dose of 0.5, 2, or 10 µg/kg LY333334 for 1 Year	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.2.2.10	ADME Report 30: Serum Toxicokinetics of Immunoreactive LY333334 in Female Cynomolgus Monkeys Following Daily Subcutaneous Administration of 5 µg/kg LY333334 for up to 18 Months	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.2.4 代謝

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.2.4.1	ADME Report 6: Effects on Hepatic Microsomal Drug Metabolizing Enzymes in Cynomolgus Monkeys Given LY333334 Daily by Subcutaneous Administration for 3 Months (Toxicology Study B96-020)	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3 毒性試験

4.2.3.1 単回投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.1.1	tox04: The Acute Toxicity of Biosynthetic Human Parathyroid Hormone (1-34) (LY333334) Administered Subcutaneously to Fischer 344 Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.1.2	tox05 : The Acute Toxicity of Biosynthetic Human Parathyroid Hormone (1-34) (LY333334) Administered Intravenously to Fischer 344 Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.2 反復投与毒性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.2.1	tox08: A Subchronic Toxicity and Companion Blood Level Study in Fischer 344 Rats Given LY333334 by Subcutaneous Injection for 6 Weeks	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.2	tox12 : A Chronic Toxicity and Comparison Blood Level Study in Fischer 344 Rats Given LY333334 by Subcutaneous Injection for 6 Months	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.3	tox11: A Toxicity Study of LY333334 Administered Subcutaneously to Cynomolgus Monkeys for 3 Months	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.2.4	tox22： A Chronic Toxicity Study of LY333334 Administered Subcutaneously to Cynomolgus Monkeys for 1 Year	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.2.5	r09795/r10895： A Pilot Study in Fischer 344 Rats Given LY333334 Daily by Subcutaneous Injection for 5 Days	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.2.6	p01095： A Dose Ranging Toxicity Study of LY333334 Administered by Subcutaneous Injection to Cynomolgus Monkeys	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.2.3.3 遺伝毒性試験

4.2.3.3.1 *In Vitro* 試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.3.1.1	tox02: The Effect of LY333334 on the Induction of Reverse Mutations in Salmonella typhimurium and Escherichia coli Using the Ames Test	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.3.1.2	tox01: The Effect of LY333334 on the Induction of Forward Mutation at the Thymidine Kinase Locus of L5178Y Mouse Lymphoma Cells	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.3.1.3	tox06: The Effect of LY333334 on the In Vitro Induction of Chromosome Aberrations in Chinese Hamster Ovary Cells	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.3.2 *In Vivo* 試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.3.2.1	tox03: The Effect of LY333334 Given Subcutaneously for 2 Consecutive Days on the Induction of Micronuclei in Bone Marrow of ICR Mice	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.4 がん原性試験
4.2.3.4.1 長期がん原性試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.4.1.1	tox36: An Oncogenic Study in Fischer 344 Rats Given LY333334 by Subcutaneous Injection for 2 Years	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.2	tox43： A Special Chronic Study in Female Fischer 344 Rats Given LY333334 (Teriparatide) by Subcutaneous Injection for up to 2 Years	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.4.1.3	1691-003： Long-Term Study in Ovariectomized Female Cynomolgus Monkeys Treated Subcutaneously with LY333334 for 18 Months Followed by a 3-Year Observation Period	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5 生殖発生毒性試験
4.2.3.5.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.1.1	tox20： A Segment I Reproduction Study of LY333334 Administered Subcutaneously to Male CD Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.1.2	tox15： A Segment I Reproduction Study in Female CD Rats Administered LY333334 Subcutaneously	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

4.2.3.5.2 胚・胎児発生に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.2.1	tox17： A Segment II Developmental Toxicity Study in Pregnant CD-1 Mice Given LY333334 Subcutaneously	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.5.2.2	tox14： A Segment II Developmental Toxicity Study of LY333334 Administered Subcutaneously to Pregnant CD Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.2.3	m08097： A Pilot Teratology Study of PTH (LY333334) Administered Subcutaneously in Pregnant CD-1 Mice	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.4	r09997/r11997： A Pilot Teratology Study of PTH (LY333334) Administered Subcutaneously in Pregnant CD Rats	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.5	b00297： A Dose Ranging Study of PTH (LY333334) Administered Subcutaneously in New Zealand White Rabbits	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
4.2.3.5.2.6	tox37: A Pilot Developmental Toxicity Study of LY333334 Administered by Subcutaneous Injection to Pregnant New Zealand White Rabbits	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.2.3.5.3 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.5.3.1	tox35: Study of the Effects of LY333334 on Embryo/Fetal and Postnatal Development, Including Maternal Function, in the Rat	[redacted]	1998年10月 ～ 1999年10月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

4.2.3.7 その他の毒性試験
4.2.3.7.7 その他の試験

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
4.2.3.7.7.1	tox27: A Special Study to Assess Renal Function in Cynomolgus Monkeys Given LY333334 [rhPTH (1-34)] by Subcutaneous Injection for Approximately 4 Months With a 3-Month Reversibility Period	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
4.2.3.7.7.2	tox26: Histopathologic Evaluation of Kidneys From Ovariectomized Female Cynomolgus Monkeys Given LY333334 Daily by Subcutaneous Injection for up to 18 Months	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

4.3 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.1	Calcium balance in laboratory rabbits.	Buss SL 他	－	－	－	Miner Electrolyte Metab. 1984;10(2): 127-132.	参考文献
4.3.2	Sex steroids and bone.	Compston JE	－	－	－	Physiol Reviews. 2001;81:419-447.	参考文献
4.3.3	Characteristics of bovine parathyroid hormone extraction by dog liver in vivo.	D’ Amour P 他	－	－	－	Am J Physiol. 1981;241(3):E208-E214.	参考文献
4.3.4	Ca^{2+} concentration influences the hepatic extraction of bioactive human PTH-(1-34) in rats.	D’ Amour P 他	－	－	－	Am J Physiol. 1989;256(1 Pt 1):E87-E92.	参考文献
4.3.5	Metabolism of N-terminal and C terminal parathyroid hormone fragments by isolated perfused rat kidney and liver.	Daugaard H 他	－	－	－	Endocrinology. 1994;134(3):1373-1381.	参考文献
4.3.6	Anabolic actions of parathyroid hormone on bone.	Dempster DW 他	－	－	－	Endocr Rev. 1993;14(6): 690-709.	参考文献
4.3.7	Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells.	Dobnig H 他	－	－	－	Endocrinology. 1995;136(8):3632-3638.	参考文献
4.3.8	Cancellous bone remodeling in type I (postmenopausal) osteoporosis: quantitative assessment of rates of formation, resorption, and bone loss at tissue and cellular levels.	Eriksen EF 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1990;5(4):311-319.	参考文献
4.3.9	Anabolic and catabolic bone effects of human parathyroid hormone (1-34) are predicted by duration of hormone exposure.	Frolik CA 他	－	－	－	Bone. 2003;33(3): 372-379.	参考文献
4.3.10	Distribution and Inactivation of Labeled Parathyroid Hormone in Rat Fetus.	Garel JM 他	－	－	－	Horm Metab Res. 1972; 4:217-221.	参考文献
4.3.11	Indomethacin does not inhibit the anabolic effect of parathyroid hormone on the long bones of rats.	Gera I 他	－	－	－	Calcif Tissue Int. 1987;40(4): 206-211.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.12	Intrauterine growth retardation in a woman with primary hyperparathyroidism. A case report.	Graham EM 他	－	－	－	J Reprod Med. 1998;43(5):451-454.	参考文献
4.3.13	Increased trabecular bone mass in rats treated with human synthetic parathyroid hormone.	Gunness-Hey M 他	－	－	－	Metab Bone Dis & Rel Res. 1984;5(4):177-181.	参考文献
4.3.14	1,25 Dihydroxyvitamin D_3 alone or in combination with parathyroid hormone does not increase bone mass in young rats.	Gunness-Hey M 他	－	－	－	Calcif Tissue Int. 1988;43(5):284-288.	参考文献
4.3.15	Loss of the anabolic effect of parathyroid hormone on bone after discontinuation of hormone in rats.	Gunness-Hey M 他	－	－	－	Bone. 1989;10(6):447-452.	参考文献
4.3.16	Increase of whole-body calcium and skeletal mass in normal and osteoporotic adult rats treated with parathyroid hormone.	Hefti E 他	－	－	－	Clin Sci. 1982;62(4):389-396.	参考文献
4.3.17	Human parathyroid hormone-(1-34) increases bone mass in ovariectomized and orchidectomized rats.	Hock JM 他	－	－	－	Endocrinology. 1988.122(6):2899-2904.	参考文献
4.3.18	Comparison of the anabolic effects of synthetic parathyroid hormone-related protein (PTHrP) 1-34 and PTH 1-34 on bone in rats.	Hock JM 他	－	－	－	Endocrinology. 1989a;125(4):2022-2027.	参考文献
4.3.19	Resorption is not essential for the stimulation of bone growth by hPTH-(1-34) in rats in vivo.	Hock JM 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1989b;4(3):449-458.	参考文献
4.3.20	Anabolic effect of human synthetic parathyroid hormone (1-34) depends on growth hormone.	Hock JM 他	－	－	－	Endocrinology. 1990;127(4):1804-1810.	参考文献
4.3.21	Effects of continuous and intermittent administration and inhibition of resorption on the anabolic response of bone to parathyroid hormone.	Hock JM 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1992;7(1):65-72.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.22	Growth hormone does not enhance the anabolic effect of human parathyroid hormone (1-34) on bone in aging multiparous and virgin rats.	Hock JM 他	－	－	－	Mech Ageing Dev. 1995;85(2-3):183-197.	参考文献
4.3.23	Anabolic actions of PTH in the skeletons of animals.	Hock JM	－	－	－	J Musculoskel Neuron Interact. 2001;2:33-47.	参考文献
4.3.24	Effect of human parathyroid hormone (PTH(1-34)) on experimental osteopenia of rats induced by ovariectomy.	Hori M 他	－	－	－	Bone Miner. 1988;3(3):193-199.	参考文献
4.3.25	Recombinant human parathyroid hormone 1-34: pharmacokinetics, tissue distribution and excretion in rats.	Hu Z 他	－	－	－	Int J Pharm. 2006;317(2):144-154.	参考文献
4.3.26	Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with parathyroid hormone.	Jilka RL 他	－	－	－	J Clin Invest. 1999;104(4):439-446.	参考文献
4.3.27	Molecular and cellular mechanisms of the anabolic effect of intermittent PTH.	Jilka RL	－	－	－	Bone. 2007;40:1434-1446.	参考文献
4.3.28	Modulation of ovariectomy-related bone loss by parathyroid hormone in rats.	Kalu DN 他	－	－	－	Mech Ageing Dev. 1990;56(1):49-62.	参考文献
4.3.29	A comparison of iliac bone histomorphometric data in post-menopausal osteoporotic and normal subjects.	Kimmel DB 他	－	－	－	Bone Miner. 1990;11(2):217-235.	参考文献
4.3.30	The effect of recombinant human (1-84) or synthetic human (1-34)parathyroid hormone on the skeleton of adult osteopenic ovariectomized rats.	Kimmel DB 他	－	－	－	Endocrinology. 1993;132(4):1577-1584.	参考文献
4.3.31	Animal models for in vivo experimentation in osteoporosis research.	Kimmel DB	－	－	－	Osteoporosis. 1996;671-690.	参考文献
4.3.32	Modulation of osteogenic cell ultrastructure by RS-23581, an analog of human parathyroid hormone (PTH)-related peptide (1-34) and bovine PTH (1-34).	Leaffer D 他	－	－	－	Endocrinology. 1995;136(8):3624-3631.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.33	Metabolic stability of human parathyroid hormone peptide hPTH (1-34) in rat tissue homogenates: kinetics and products of proteolytic degradation.	Liao S 他	－	－	－	Amino Acids. 2009. In progress	参考文献
4.3.34	Age-related changes of cancellous and cortical bone histomorphometry in female Sprague-Dawley rats.	Li XJ 他	－	－	－	Cells and Materials. 1991;(Suppl 1):25-35.	参考文献
4.3.35	Parathyroid hormone monotherapy and cotherapy with antiresorptive agents restore vertebral bone mass and strength in aged ovariectomized rats.	Li M 他	－	－	－	Bone. 1995;16(6): 629-635.	参考文献
4.3.36	Immunohistochemical localization of selected early response genes expressed in trabecular bone of young rats given hPTH1-34.	Liang JD 他	－	－	－	Calc Tissue Int. 1999;65(5): 369-373.	参考文献
4.3.37	Preexisting bone loss associated with ovariectomy in rats is reversed by parathyroid hormone.	Liu CC 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1991;6(10): 1071-1080.	参考文献
4.3.38	The renal handling of parathyroid hormone: role of peritubular uptake and glomerular filtration.	Martin KJ 他	－	－	－	J Clin Invest. 1977;60:808 -814.	参考文献
4.3.39	Selective uptake of the synthetic amino terminal fragment of bovine parathyroid hormone by isolated perfused bone.	Martin KJ 他	－	－	－	J Clin Invest. 1978;62(2): 256-261.	参考文献
4.3.40	Introduction.	Massry SG	－	－	－	New actions of parathyroid hormone. 1989;xiii-xv.	参考文献
4.3.41	PTH differentially regulates MMP-9, creatine kinase and collagen I in rat bone in vivo.	McClelland P 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1997;12 (Suppl 1):S169.	参考文献
4.3.42	Intermittent administration of parathyroid hormone (1-34) stimulates matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) expression in long bone.	McClelland P 他	－	－	－	J Cell Biochem. 1998;70(3): 391-401.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.43	Risk of age-related fractures in patients with primary hyperparathyroidism.	Melton LJ 3rd 他	－	－	－	Arch Intern Med. 1992;152(11):2269-2273.	参考文献
4.3.44	Intermittent administration of bovine PTH-(1-34) increases serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and spinal bone density in senile (23 month) rats.	Mitlak BH 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1992;7(5):479-484.	参考文献
4.3.45	The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass are also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing: A comparison study between hPTH-(1-34) and hPTH-(1-84).	Mosekilde L 他	－	－	－	Endocrinology. 1991;129(1):421-428.	参考文献
4.3.46	The anabolic effects of parathyroid hormone on cortical bone mass, dimensions and strength - assessed in a sexually mature, ovariectomized rat model.	Mosekilde L 他	－	－	－	Bone. 1995;16(2):223-230.	参考文献
4.3.47	Acute hypotensive action of parathyroid hormone-(1-34) fragments in hypertensive rats (41253).	Nakamura R 他	－	－	－	Proc Soc Exp Biol Med. 1981;168(2):168-171.	参考文献
4.3.48	Failure of parathyroid hormone to cross the nonhuman primate placenta.	Northrop G 他	－	－	－	Am J Obstet Gynecol. 1977;129(4):449-453.	参考文献
4.3.49	Effect of parathyroid hormone(1-34) on temporal expression of cell growth, growth factors, and osteoblast phenotype-related genes in rat bone cells in vivo.	Onyia JE 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1995;10 (Suppl 1):S487.	参考文献
4.3.50	Parathyroid hormone (1-34) and (1-84) stimulate cortical bone formation both from periosteum and endosteum.	Oxlund H 他	－	－	－	Calcif Tissue Int. 1993;53(6):394-399.	参考文献
4.3.51	Recent advances in the study of the vascular action of parathyroid hormone.	Pang PKT	－	－	－	New actions of parathyroid hormone. 1989;127-135.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.52	In vivo demonstration that parathyroid hormone and parathyroid hormone-related protein stimulate expression by osteoblasts of interleukin-6 and leukemia inhibitory factor.	Pollock JH 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1996;11(6):754-759.	参考文献
4.3.53	Keynote address: First international conference on new actions of parathyroid hormone.	Potts JT Jr.	－	－	－	New actions of parathyroid hormone. 1989;1-7.	参考文献
4.3.54	Parathyroid hormone: physiology, chemistry, biosynthesis, secretion, metabolism, and mode of action.	Potts JT Jr. 他	－	－	－	Endocrinology. 3rd ed. Vol. 2. 1995;920-966.	参考文献
4.3.55	A comparison of the anabolic effects of parathyroid hormone at skeletal sites with moderate and severe osteopenia in aged ovariectomized rats.	Qi H 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1995;10:948-55.	参考文献
4.3.56	Static and tetracycline-based bone histomorphometric data from 34 normal postmenopausal females.	Recker RR 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1988;3(2):133-144.	参考文献
4.3.57	Biosynthetic human PTH (1-34) effects on bone quality in aged ovariectomized rats.	Sato M 他	－	－	－	Endocrinology. 1997;138(10):4330-4337.	参考文献
4.3.58	SERMの骨代謝に対する非臨床プロファイル －閉経後骨粗鬆症を予防および治療するSERMの薬理学的開発－.	Sato M 他	－	－	－	SERMのすべて. 初版. 2005;16-42.	参考文献
4.3.59	Intermittent parathyroid hormone treatment increases osteoblast number, steady state messenger ribonucleic acid levels for osteocalcin, and bone formation in tibial metaphysis of hypophysectomized female rats.	Schmidt IU 他	－	－	－	Endocrinology. 1995;136(11):5127-5134.	参考文献
4.3.60	Metabolism of parathyroid hormone by isolated rat Kupffer cells and hepatocytes.	Segre GV 他				J Clin Invest. 1981;67:449-457.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.61	Effects of combined and separate intermittent administration of low-dose human parathyroid hormone fragment (1-34) and 17 beta-estradiol on bone histomorphometry in ovariectomized rats with established osteopenia.	Shen V 他	－	－	－	Calcif Tissue Int. 1992;50(3): 214-220.	参考文献
4.3.62	Loss of cancellous bone mass and connectivity in ovariectomized rats can be restored by combined treatment with parathyroid hormone and estradiol.	Shen V 他	－	－	－	J Clin Invest. 1993;91(6): 2479-2487.	参考文献
4.3.63	Effects of reciprocal treatment with estrogen and estrogen plus parathyroid hormone on bone structure and strength in ovariectomized rats.	Shen V 他	－	－	－	J Clin Invest. 1995;96(11) :2331-2338.	参考文献
4.3.64	Parathyroid hormone (1-34) increased total body bone mass in aged female rats.	Simmons HA 他	－	－	－	J Pharmacol Exp Ther. 1998;286(1) :341-344.	参考文献
4.3.65	Transcriptional control of osteoblast growth and differentiation.	Stein GS 他	－	－	－	Physiol Rev. 1996;76(2): 593-629.	参考文献
4.3.66	Maintaining bone mass by bisphosphonate incadronate disodium (YM175) sequential treatment after discontinuation of intermittent human parathyroid hormone (1-34) administration in ovariectomized rats.	Takano Y 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1996;11(2): 169-177.	参考文献
4.3.67	Expression of the c-fos gene induced by parathyroid hormone in the bones of SAMP6 mice, a murine model for senile osteoporosis.	Takeda N 他	－	－	－	Mechanisms of Ageing & Developmen t. 1999;108(1) :87-97.	参考文献
4.3.68	Comparison of the effects of intermittent and continuous administration of human parathyroid hormone(1-34) on rat bone.	Uzawa T 他	－	－	－	Bone. 1995;16: 477-484.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
4.3.69	Discrepancy of response of hPTH administration and its withdrawal between trabecular and cortical bone sites in ovx rats.	Yamamoto N 他	－	－	－	Bone. 1995;17 (Suppl):279 S-283S.	参考文献
4.3.70	骨粗鬆症に対するPTH治療のEBM.	中村利孝	－	－	－	CLINICAL CALCIUM. 2003. 13(1):46-53.	参考文献

第5部（モジュール5）：臨床試験報告書

5.1 第5部（モジュール5）目次

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.1	第5部（モジュール5）目次	－	－	－	－	－	－

5.2 全臨床試験一覧表

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.2	全臨床試験一覧表	－	－	－	－	－	－

5.3 臨床試験報告書

5.3.1 生物薬剤学試験報告書

5.3.1.1 バイオアベイラビリティ(BA)試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.1.1	B3D-LC-GHBI試験：Absolute Bioavailability of LY333334 Administered via Subcutaneous Injection	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

5.3.1.2 比較BA試験及び生物学的同等性(BE)試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.2.1	B3D-EW-GHAK試験：LY333334: Relative Bioavailability Administered by Inhalation and Subcutaneous Injection with Scintigraphic Evaluation of Lung Deposition	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.2.2	B3D-EW-GHAN試験：LY333334: A Relative Bioavailability Study of the Buccal Route of Administration Compared to Subcutaneous Delivery in Healthy Subjects	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.2.3	B3D-EW-GHAS試験：LY333334: A Relative Bioavailability Study of the Pulmonary Route of Administration compared with the Subcutaneous Route and Single and Multiple Dose Safety and Pharmacokinetics of LY333334 by Inhalation	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.2.4	B3D-EW-GHAT試験： Evaliation of the Nasal Absorption and Tolerability of LY333334 following the Administration of a Noval Nasal Formulation to Healthy Volunteers	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.2.5	B3D-EW-GHBF試験： A Multiple Dose Safety Study of Inhaled LY333334 and Relative Bioavailability to the Subcutaneous Route	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.2.6	B3D-EW-GHCE試験： A Single Dose Study to Compare the Pharmacokinetics of Teriparatide Administered by Two Different Injection Techniques	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料

5.3.1.4 生物学的及び理化学的分析法検討報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.1.4.1	[redacted]PROJECT NO. 952069/LY (FIRST REVISION)： The Quantitative Determination of LY333334 [Biosynthetic Human Parathyroid Hormone (1-34)] in Human Serum by Immunoradiometric Assay (IRMA)	[redacted]	（1997年2月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.2	[redacted]PROJECT NO. 952069/LY (THIRD REVISION)： The Quantitative Determination of LY333334 [Biosynthetic Human Parathyroid Hormone (1-34)] in Human Serum by Immunoradiometric Assay (IRMA)	[redacted]	（1998年8月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.1.4.3	[redacted]Project 011591： Quantification of LY333334 [Biosynthetic Human Parathyroid Hormone, PTH (1-34)] in Human Serum by Immunoratiometric Assay (IRMA)	[redacted]	（2002年2月）	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.3 臨床薬物動態(PK)試験報告書

5.3.3.1 健康被験者におけるPK及び初期忍容性試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.1.1	B3D-JE-GHCO試験： A Randomized, Single-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Safety and Pharmacokinetics of Teriparatide in Healthy Older Japanese and Caucasian Women	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.3.1.2	B3D-LC-GHAB試験： LY333334: Single-Dose Dose-Ranging Study; Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	参考資料
5.3.3.1.3	B3D-LC-GHAD試験： The Effect of LY333334 on Calcium Homeostasis in Healthy Postmenopausal Women	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.3.1.4	B3D-FW-GHBO試験： Assessment of LY333334 on Cardiac Conduction and Repolarisation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Lilly-NUS Centre for Clinical Pharmacology	国外	社内報	評価資料
5.3.3.1.5	B3D-FW-GHBO(2)試験： Abbreviated Report: Assessment of LY333334 on Cardiac Conduction and Repolarisation	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Lilly-NUS Centre for Clinical Pharmacology	国外	社内報	評価資料

5.3.3.3 内因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類(国内、国外)	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.3.1	B3D-LC-GHAW試験： Pharmacokinetics and Acute Pharmacodynamics of LY333334 when Administered Alone and with Furosemide in Stable Chronic Renal Insufficiency	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.3.3.2	B3D-LC-GHBC試験： Safety, Pharmacokinetics, and Acute Pharmacodynamics of LY333334 in Patients with Stable Heart Failure	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

5.3.3.4 外因性要因を検討したPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.4.1	B3D-LC-GHAE試験：Safety of LY333334 in Hypertensive Women	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料
5.3.3.4.2	B3D-LC-GHBA試験：LY333334: Thiazide Drug Interaction Trial	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.3.4.3	B3D-LC-GHBR試験：Randomized, Single-Blind, Crossover, Interaction Study of LY333334 and Digoxin Pharmacodynamics in Healthy Volunteers	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	Eli Lilly and Company	国外	社内報	評価資料

5.3.3.5 ポピュレーションPK試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.3.5.1	B3D-JE-GHCS_PPK：Population Pharmacokinetic Analysis of Study B3D-JE-GHCS: Assessment of Dose Response of LY333334 in Japanese Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	2005年4月 ～ 2006年3月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.3.5.2	B3D-MC-GHAJ_PPK：Population Pharmacokinetic Analyses of GHAJ: Effects of LY333334 in the Treatment of Men with Osteoporosis	[redacted]	1997年10月 ～ 1999年3月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

5.3.4 臨床薬力学(PD)試験報告書

5.3.4.1 健康被験者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.4.1.1	B3D-MC-GHAM試験：Assessment of Renal Effects of LY333334 Alone or in Combination with Raloxifene HCl or Continuous Combined Hormone Replacement Therapy	[redacted]	1998年10月 ～ 1999年1月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.4.2 患者におけるPD試験及びPK/PD試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.4.2.1	B3D-MC-GHAC_PPK/PD：Population Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Analyses of GHAC: Effects of LY333334 in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	1996年12月 ～ 1999年4月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

5.3.5 有効性及び安全性試験報告書
5.3.5.1 申請する適応症に関する比較対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1.1	B3D-JE-GHCS試験：Assessment of Dose Response of LY333334 in Japanese Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	2005年4月 ～ 2006年3月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.2	B3D-JE-GHDB試験：Efficacy and Safety of LY333334 in Japanese Patients with Osteoporosis	[redacted]	2007年2月 ～ 2008年9月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.2-1	B3D-JE-GHDB試験（18ヵ月）：Efficacy and Safety of LY333334 in Japanese Patients with Osteoporosis	[redacted]	2007年2月 ～ 2009年2月	[redacted]	国内	社内報	評価資料
5.3.5.1.3	B3D-MC-GHAC試験：Effects of LY333334 in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	1996年12月 ～ 1999年4月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.4	B3D-MC-GHAJ試験：Clinical Study Report: Effects of LY333334 in the Treatment of Men with Osteoporosis	[redacted]	1997年10月 ～ 1999年3月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.5	B3D-MC-GHBM試験：Teriparatide Compared With Alendronate on Spine Bone Mineral Density in Postmenopausal Women With Osteoporosis	[redacted]	2001年4月 ～ 2003年5月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.5.1.6	B3D-EW-GHCA試験：Comparison of a 2-Year Therapy of Teriparatide Alone and its Sequential Use for 1 Year, with or without Raloxifene HCl, in the Treatment of Severe Postmenopausal Osteoporosis	[redacted]	2002年9月 ～ 2005年11月	[redacted]	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1.7	B3D-MC-GHAA試験：Safety and Pharmacological Effects of LY333334 on Biochemical Markers of Bone Metabolism in Healthy, Postmenopausal Women	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.8	B3D-MC-GHAF試験：Effects of LY333334 in Postmenopausal Women on Estrogen and Progestin Therapy	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.9	B3D-MC-GHAH試験：LY333334 Compared with Alendronate in Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.10	B3D-US-GHBZ試験：Comparison of the Effects of Teriparatide With Those of Alendronate Sodium on Lumbar Spine Bone Mineral Density in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis	[redacted]	2002年12月 ～ 2008年1月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.11	B3D-MC-GHBQ試験：Sequential Use of Teriparatide and Raloxifene HCl in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	2001年11月 ～ 2005年7月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.12	B3D-TW-GHCB試験：Comparison of Teriparatide and Calcitonin in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	2002年12月 ～ 2004年6月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.13	B3D-KL-GHCC試験：Comparison of Teriparatide and Calcitonin in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis	[redacted]	2003年8月 ～ 2004年11月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.14	B3D-AA-GHCF試験：Comparison of Teriparatide and Calcitonin in the Treatment of Postmenopausal Women with Osteoporosis	Eli Lilly and Company	2003年6月 ～ 2004年8月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.15	B3D-MC-GHCD試験：Combined Use of Teriparatide and Raloxifene in Postmenopausal Women With Osteoporosis	[redacted]	2002年7月 ～ 2004年6月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.1.16	B3D-VI-GHCK試験：Bone Effects of Subcutaneous Teriparatide Following Discontinuation of Alendronate Treatment in Postmenopausal Women With Osteoporosis	Eli Lilly and Company	2003年9月～2006年11月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.17	B3D-MC-GHCM試験：Effects of Subcutaneous Teriparatide on Serum Calcium in Postmenopausal Women with Osteoporosis Previously Treated with Raloxifene or Alendronate	[redacted]	2003年12月～2007年5月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.1.18	B3D-EW-GHCX試験：Differential Effects of Teriparatide and Strontium Ranelate on Bone Remodeling and Formation in Postmenopausal Women with Osteoporosis: A Histomorphometric Study	[redacted]	2005年11月～2007年1月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5.2 非対照試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.2.1	B3D-MC-GHBJ試験：Extended Follow-Up of Patients in LY333334 Trials	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	評価資料
5.3.5.2.2	B3D-CA-GHCP試験：Compliance with and Acceptance of Teriparatide Pen Injection in Severely Osteoporotic Patients [CATS]	[redacted]	2003年9月～2004年9月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.5.3 複数の試験成績を併せて解析した報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.3.1	Statistical results for Bridging Strategy and CTD	[redacted]	（2009年4月）	－	国内/国外	社内報	評価資料
5.3.5.3.1-1	Statistical results for CTD	[redacted]	（2009月8月）	－	国内	社内報	評価資料
5.3.5.3.2	Integrated Summary of Efficacy	Eli Lilly and Company	（2000月10月）	－	国外	社内報	評価資料

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.3.3	Integrated Summary of Safety	Eli Lilly and Company	（2001年5月）	－	国外	社内報	評価資料

5.3.5.4 その他の試験報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.5.4.1	B3D-MC-GHAL試験： Effects of LY333334 in Postmenopausal Women Who Experience Rapid Bone Loss or Multiple Osteoporotic Fractures in Study B3D-MC-GHAC	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.2	B3D-MC-GHAU試験： Effects of LY333334 on Bone Mineral Density in Early Menopausal Women	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.3	B3D-MC-GHAV試験： Effects of Anti-Resorptive Drug on Bone Formation in Osteoporotic Postmenopausal Women Treated with LY333334	[redacted]	19[redacted]年[redacted]月 ～ 19[redacted]年[redacted]月	[redacted]	国外	社内報	参考資料
5.3.5.4.4	B3D-IT-GHCU試験： A Pilot Study On The Use Of Teriparatide In Severe Osteoporotic Women With Hip Fracture And Submitted To Hip Replacement	Eli Lilly and Company	2004年7月 ～ 2005年12月	[redacted]	国外	社内報	参考資料

5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.6.1	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 26 November 2002 – 26 November 2003	－	（2004年1月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.2	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 November 2003 – 26 May 2004	－	（2004年7月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.3	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 May 2004 through 26 November 2004	－	（2005年1月）	－	国外	社内報	－

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.6.4	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 November 2004 through 26 May 2005	－	（2005年7月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.5	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 May 2005 through 31 October 2005	－	（2006年1月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.6	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 01 November 2005 through 26 May 2006	－	（2006年7月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.7	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 May 2006 through 26 November 2006	－	（2007年1月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.8	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 November 2006 through 26 May 2007	－	（2007年7月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.9	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 May 2007 through 26 November 2007	－	（2008年1月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.10	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 November 2007 through 26 May 2008	－	（2008年7月）	－	国外	社内報	－
5.3.6.11	Teriparatide (rDNA Origin) Forteo Periodic Safety Update Report 27 May 2008 through 26 November 2008	－	（2009年1月）	－	国外	社内報	－

5.3.7 患者データー覧表及び症例記録

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	評価資料参考資料
5.3.7.1	症例一覧表	－	－	－	国内/国外	社内報	評価資料
5.3.7.2	有害事象発現症例一覧表	－	－	－	国内/国外	社内報	評価資料
5.3.7.3	重篤な有害事象発現症例一覧表	－	－	－	国内/国外	社内報	評価資料
5.3.7.4	臨床検査値異常症例一覧	－	－	－	国内/国外	社内報	評価資料
5.3.7.5	臨床検査値変動図	－	－	－	国内/国外	社内報	評価資料

5.4 参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.1	Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review.	Adami S 他	－	－	－	Drug Saf. 1996;14(3): 158-170.	参考文献
5.4.2	Suppressed bone turnover during alendronate therapy for high-turnover osteoporosis.	Armamento-Villareal R 他	－	－	－	N Engl J Med. 2006;335(19):2048-2050.	参考文献
5.4.3	Peripheral metabolism of PTH: fate of biologically active amino terminus in vivo.	Bringhurst FR 他	－	－	－	Am J Physiol. 1988;255:886-93.	参考文献
5.4.4	Risk of mortality following clinical fractures.	Cauley JA 他	－	－	－	Osteoporos Int. 2000;11(7): 556-561.	参考文献
5.4.5	Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to Teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis.	Chen P 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2005;20(6): 962-970.	参考文献
5.4.6	Change in lumber spine BMD and vertebral fracture risk reduction in Teriparatide-treated postmenopausal women with osteoporosis.	Chen P 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2006;21(11):1785-1790.	参考文献
5.4.7	Increase in BMD correlate with improvements in bone microarchitecture with Teriparatide treatment in postmenopausal women with osteoporosis.	Chen P 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2007;22(8): 1173-1180.	参考文献
5.4.8	Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures.	Cummings SR 他	－	－	－	JAMA. 1998;280(24):2077-82.	参考文献
5.4.9	Clinical use of bone densitometry.	Cummings SR 他	－	－	－	JAMA. 2002;288(15):1889-97.	参考文献
5.4.10	Peripheral metabolism of parathyroid hormone.	Daugaard H	－	－	－	Danish Medical Bulletin. 1996;43(3): 203-215.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.11	Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial.	Delmas PD 他	－	－	－	J Clin Endocrinol Metab. 2002;87(8): 3609-3617.	参考文献
5.4.12	Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during Teriparatide therapy.	Dobnig H 他	－	－	－	J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(7): 3970-3977.	参考文献
5.4.13	Total body and regional bone mineral density in men: effect of age.	Fatayerji D 他	－	－	－	Osteoporos Int. 1999;10(1): 59-65.	参考文献
5.4.14	Fracture prediction from bone mineral density in Japanese men and women.	Fujiwara S 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2003 ;18(8):1547-1553.	参考文献
5.4.15	Recent trends in the incidence and lifetime risk of hip fracture in Tottori, Japan.	Hagino H 他	－	－	－	Osteoporos Int. 2009;20(4): 543-548.	参考文献
5.4.16	Osteosarcoma and Teriparatide?	Harper KD 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2007;22(2): 334.	参考文献
5.4.17	Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis.	Harris ST 他	－	－	－	JAMA. 1999 Oct 13;282(14): 1344-52.	参考文献
5.4.18	Parathyroid hormone and Teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use.	Hodsman AB 他	－	－	－	Endocrine Reviews. 2005;26(5): 688-703.	参考文献
5.4.19	Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure.	Jiang Y 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2003;18(11) :1932-1941.	参考文献
5.4.20	A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk.	Kanis JA 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2004a Jun 19(6): 893-899.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.21	Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture.	Kanis JA 他	－	－	－	Osteoporos Int. 2004b;15(2):108-112.	参考文献
5.4.22	Assessment of fracture risk.	Kanis JA 他	－	－	－	Osteoporos Int. 2005;16(6):581-589.	参考文献
5.4.23	A reference standard for the description of osteoporosis.	Kanis JA 他	－	－	－	Bone. 2008;42:467-475.	参考文献
5.4.24	Effects of Teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modeling of QCT scans in women with osteoporosis.	Keaveny TM 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2007;22(1):149-157.	参考文献
5.4.25	Efficacy and tolerability of once-weekly administration of 17.5 mg risedronate in Japanese patients.	Kishimoto H 他	－	－	－	J Bone Miner Metab. 2006;24(5):405-413.	参考文献
5.4.26	Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking Alendronate.	Lenart BA 他	－	－	－	N Engl J Med. 2008;358(12):1304-1306.	参考文献
5.4.27	Metabolic stability of human parathyroid hormone peptide hPTH (1-34) in rat tissue homogenates: kinetics and products of proteolytic degradation.	Liao S 他	－	－	－	Amino Acids; In press.	参考文献
5.4.28	Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women.	McClung MR 他	－	－	－	N Engl J Med. 2001;344(5):333-340.	参考文献
5.4.29	Parathyroid hormone secretion and action: evidence for discrete receptors for the carboxyl-terminal region and related biological actions of carboxyl-terminal ligands.	Murray TM 他	－	－	－	Endocrine Reviews. 2005;26(1):78-113.	参考文献
5.4.30	Effect of Alendronate on limited-activity days and bed-disability days caused by back pain in postmenopausal women with existing vertebral fractures.	Nevitt MC 他	－	－	－	Arch Intern Med. 2000;160:77-85.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.31	Reduced risk of back pain following Teriparatide treatment: a meta-analysis.	Nevitt MC 他	－	－	－	Osteoporos Int. 2006;17:273-280.	参考文献
5.4.32	Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy.	NIH	－	－	－	NIH Consensus Statement. 2000;17(1):1-45.	参考文献
5.4.33	Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis.	NOF	－	－	－	National Osteoporosis Foundation; 2008.	参考文献
5.4.34	Effects of two years of daily Teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment.	Obermayer-Pietsch B 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2008;23(10):1591-1600.	参考文献
5.4.35	Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy.	Odvina CV 他	－	－	－	J Clin Endocrinol Metab. 2005;90(3):1294-1301.	参考文献
5.4.36	Diagnostic criteria of primary osteoporosis.	Orimo H 他	－	－	－	J Bone Miner Metab. 1998;16:139-150.	参考文献
5.4.37	Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects.	Raisz LG	－	－	－	J Clin Invest. 2005;115(12):3318-	参考文献
5.4.38	A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men.	Riggs BL 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 1998;13(5):763-773.	参考文献
5.4.39	Drug used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling.	Riggs BL 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2005;20(2):177-184	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.40	Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US.	Ross PD 他	－	－	－	Int J Epidemiol. 1995;24(6):1171-1177.	参考文献
5.4.41	Pathogenesis of bone fragility in women and men.	Seeman E	－	－	－	Lancet. 2002;359(9320):1841-1850.	参考文献
5.4.42	Metabolism of parathyroid hormone by isolated rat kupffer cells and hepatocytes.	Segre GV 他	－	－	－	J Clin Invest. 1981 Feb;67:449-57.	参考文献
5.4.43	Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis.	Szulc P 他	－	－	－	Osteoporos Int. 2008;19:1683-1704.	参考文献
5.4.44	Prevention and management of osteoporosis.	WHO	－	－	－	WHO Technical Report Series, No. 921	参考文献
5.4.45	Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws.	Woo SB 他	－	－	－	Ann Intern Med. 2006;144(10):753-761.	参考文献
5.4.46	Effect of Teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis.	Zanchetta JR 他	－	－	－	J Bone Miner Res. 2003;18(3):539-543.	参考文献
5.4.47	原発性骨粗鬆症の診断基準（2000年度改訂版）	折茂肇 他	－	－	－	日本骨代謝学会誌. 2001;18:76-82.	参考文献
5.4.48	平成19年国民生活基礎調査の概況	厚生労働省	－	－	－	厚生労働省; 2008.	参考文献
5.4.49	骨粗鬆症検診・保健指導マニュアル.	細井孝之 他	－	－	－	ライフサイエンス出版; 2009.	参考文献
5.4.50	骨粗鬆症の医療経済－疫学, 費用と介入法別費用・効用分析－	原田敦 他	－	－	－	日老医誌. 2005;42:596-608.	参考文献

添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間（報告書承認年月）	試験実施場所	報種類（国内、国外）	掲載誌	参考文献
5.4.51	腰椎・大腿骨骨塩量カットオフ値を使った骨粗鬆症有病率の検討	藤原佐枝子 他	－	－	－	Osteoporosis Jpn. 1997;5(2):223-226.	参考文献
5.4.52	骨粗鬆症による椎体・非椎体骨折リスクのEBM	藤原佐枝子	－	－	－	医学のあゆみ. 2005;212(2):139-142.	参考文献
5.4.53	WHOのFRATと骨折リスクの知見	藤原佐枝子	－	－	－	日本臨床. 2007;65(9):265-268.	参考文献
5.4.54	骨粗鬆症と骨折の医療・社会的影響	吉村典子 他	－	－	－	日本内科学会雑誌. 2005;94(4):13-19.	参考文献